

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg potahované tablety
PREVYMIS 480 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PREVYMIS 240 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje letermovirum 240 mg.

PREVYMIS 480 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje letermovirum 480 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 240mg potahovaná tableta obsahuje 4 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Jedna 480mg potahovaná tableta obsahuje 6,4 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

PREVYMIS 240 mg potahované tablety

Žlutá, oválná tableta o rozměrech 16,5 mm x 8,5 mm, na jedné straně s vyraženým „591“ a na druhé s logem MSD.

PREVYMIS 480 mg potahované tablety

Růžová, oválná, bikonvexní tableta o rozměrech 21,2 mm x 10,3 mm, na jedné straně s vyraženým „595“ a na druhé s logem MSD.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREVYMIS je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného cytomegalovirem (CMV) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

Je nutno věnovat pozornost oficiálním pokynům ke správnému používání antivirotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku PREVYMIS musí zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Dávkování

Přípravek PREVYMIS je k dispozici rovněž jako koncentrát pro infuzní roztok (240 mg a 480 mg).

Přípravky PREVYMIS tablety a koncentrát pro infuzní roztok lze zaměňovat podle rozhodnutí lékaře, přičemž úprava dávkování není nutná.

Doporučené dávkování přípravku PREVYMIS je jedna 480mg tableta jednou denně.

Přípravek PREVYMIS se má nasadit po provedení HSCT. Přípravek PREVYMIS lze nasadit v den transplantace a nejpozději 28. den po transplantaci. Přípravek PREVYMIS lze nasadit před nebo po přihojení štěpu. Profylaxe pomocí přípravku PREVYMIS má pokračovat po dobu 100 dní po transplantaci.

Bezpečnost a účinnost podávání letermoviru po dobu více než 100 dní nebyla v klinických studiích hodnocena. Dlouhodobá profylaxe letermovirem trvající déle než 100 dní po transplantaci může být u některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV přínosná (viz bod 5.1). Profylaktické podávání letermoviru trvající déle než 100 dní vyžaduje pečlivé hodnocení poměru přínosů a rizik.

Úprava dávkování

Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, musí se dávkování přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.5 a 5.2).

- Jestliže se začne podávat cyklosporin po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS, další dávka přípravku PREVYMIS má být snížena na 240 mg jednou denně.
- Jestliže po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka přípravku PREVYMIS má být zvýšena na 480 mg jednou denně.
- Jestliže je dávkování cyklosporinu dočasně vysazeno v důsledku vysokých hladin cyklosporinu, není nutná úprava dávky přípravku PREVYMIS.

Vynechaná dávka

Pacienty je nutno poučit, že pokud dávku přípravku PREVYMIS vynechají, musí ji užít, jakmile si vzpomenou. Pokud si nevzpomenou do okamžiku, kdy nastal čas na další dávku, mají vynechanou dávku přeskočit a vrátit se k obvyklému schématu. Pacienti nesmějí další dávku zdvojnásobit ani užít větší dávku, než je dávka předepsaná.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě věku není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

Při lehké (Child-Pughova třída A) až středně těžké (Child-Pughova třída B) poruše funkce jater není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

Kombinovaná porucha funkce jater a ledvin

U pacientů se současnou středně těžkou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani s těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávkování přípravku PREVYMIS. U pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří jsou na dialýze nebo bez ní, nelze stanovit žádné doporučení ohledně dávkování. Účinnost a bezpečnost nebyla u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu stanovena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku PREVYMIS u pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu je nutno polknout celou, přičemž ji lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tableta se nesmí dělit, drtit ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s pimozidem (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Pokud se letermovir kombinuje s cyklosporinem:

Současné podávání dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rosuvastatinu nebo pitavastatinu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování CMV DNA

Bezpečnost a účinnost letermoviru byla prokázána u pacientů, u nichž byl před zahájením profylaxe výsledek testu na CMV DNA negativní. CMV DNA byla sledována každý týden do 14. týdne po transplantaci a poté do 24. týdne každých 14 dní. V případech klinicky významné hladiny CMV DNA v krvi nebo onemocnění způsobeného cytomegalovirem byla profylaxe letermovirem ukončena a byla zahájena standardní preemptivní léčba nebo léčba onemocnění. U pacientů, u kterých byla zahájena profylaxe letermovirem a výchozí test na CMV DNA byl pozitivní, bylo možno v profylaxi pokračovat, pokud nebyla splněna kritéria pro preemptivní léčbu (viz bod 5.1).

Riziko nežádoucích účinků nebo snížené terapeutické účinnosti v důsledku lékových interakcí

Současné podávání přípravku PREVYMIS a určitých léčivých přípravků může vést ke známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím, z nichž některé mohou vést k:

- možným klinicky významným nežádoucím účinkům vyplývajícím z vyšší expozice současně podávaných léčivých přípravků nebo letermoviru.
- významnému poklesu plasmatických koncentrací souběžně podávaného léčivého přípravku, což může vést ke snížené terapeutické účinnosti souběžně podávaného léčivého přípravku.

Ohledně kroků, kterými se těmto známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím zabrání, včetně doporučení ohledně dávkování, viz tabulka 1 (viz body 4.3 a 4.5).

Lékové interakce

Přípravek PREVYMIS se s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A a mají úzká terapeutická okna (např. alfentanil, fentanyl a chinidin), musí používat opatrně, protože současné podávání může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím substrátů CYP3A. Doporučuje se pečlivé monitorování a/nebo úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A (viz bod 4.5).

Během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru, i po změně cesty podávání letermoviru, se obecně doporučuje častější monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu a sirolimu (viz bod 4.5).

Letermovir je středně silným induktorem enzymů a transportérů. Indukce může vést ke sníženým plasmatickým koncentracím některých metabolizovaných a transportovaných léčivých přípravků (viz bod 4.5). Proto se v případě vorikonazolu doporučuje terapeutické monitorování hladin léčiva (TDM). Současnému podávání dabigatranu je nutno se kvůli riziku snížení účinnosti dabigatranu vyhnout.

Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OATP1B1/3, jako jsou mnohé statiny (viz bod 4.5 a tabulka 1).

Pomocné látky

Přípravek PREVYMIS obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Obecné informace o rozdílech v expozici mezi různými režimy podávání letermoviru:

- Odhadovaná plasmatická expozice letermovirem se liší v závislosti na zvoleném dávkovacím režimu (viz tabulka v bodě 5.2.). Proto budou klinické důsledky lékových interakcí letermoviru záviset na tom, jaký režim podávání letermoviru se použije a zda se letermovir kombinuje s cyklosporinem či nikoli.

- Kombinace cyklosporinu a letermoviru může v porovnání s letermovirem samotným vést k výraznějším nebo dalším účinkům na souběžně podávané léčivé přípravky (viz tabulka 1).

Vliv jiných léčivých přípravků na letermovir

Eliminačními *in vivo* cestami letermoviru jsou exkrece do žluči a glukuronidace. Relativní význam těchto cest není známý. Obě eliminační cesty zahrnují aktivní vychytávání do hepatocytů prostřednictvím transportérů OATP1B1/3 jaterní buňky. Po vstupu do buněk je letermovir glukuronidován prostřednictvím UGT1A1 a 3. Rovněž se zdá, že letermovir v játrech a ve střevě podstupuje eflux zprostředkovaný P-gp a BCRP (viz bod 5.2).

Induktory enzymů metabolizujících nebo transportujících léčiva

Současné podávání přípravku PREVYMIS (s anebo bez cyklosporinu) se silnými a středně silnými induktory transportérů (např. P-gp) a/nebo enzymů (např. UGT) není doporučeno, protože může dojít k subterapeutickým expozicím letermoviru (viz tabulka 1).

- Příklady silných induktorů zahrnují rifampicin, fenytoin, karbamazepin, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rifabutin a fenobarbital.

- Příklady středně silných induktorů zahrnují thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz a etravirin.

- Současné podávání rifampicinu vedlo k počátečnímu zvýšení plasmatických koncentrací letermoviru (z důvodu inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp), což není klinicky relevantní, následované klinicky relevantním poklesem plasmatických koncentrací letermoviru (z důvodu indukce P-gp/UGT) za pokračujícího podávání rifampicinu (viz tabulka 1).

Další vliv jiných přípravků na letermovir při kombinaci s cyklosporinem

Inhibitory OATP1B1 nebo 3

Současné podávání přípravku PREVYMIS s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů OATP1B1/3 může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím letermoviru. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (silný inhibitor OATP1B1/3), doporučená dávka přípravku PREVYMIS je 240 mg jednou denně (viz tabulka 1 a body 4.2 a 5.2). Pokud se k letermoviru kombinovanému s cyklosporinem přidávají jiné inhibitory OATP1B1/3, doporučuje se opatrnost.

- Příklady inhibitorů OATP1B1 zahrnují gemfibrozil, erythromycin, klarithromycin a několik inhibitorů proteázy (atazanavir, simeprevir).

Inhibitory P-gp/BCRP

Výsledky získané *in vitro* ukazují, že letermovir je substrátem P-gp/BCRP. Změny plasmatických koncentrací letermoviru v důsledku inhibice P-gp/BCRP itrakonazolem nebyly klinicky relevantní.

Vliv letermoviru na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky eliminované zejména metabolizací nebo ovlivňované aktivním transportem

Letermovir je *in vivo* obecným induktorem enzymů a transportérů. Pokud není určitý enzym nebo transportér rovněž inhibován (viz dále), lze očekávat indukci. Proto může letermovir potenciálně vyvolat sníženou plasmatickou expozici a případně sníženou účinnost současně podávaných léčivých přípravků, které jsou převážně eliminovány metabolizací nebo aktivním transportem.

Rozsah indukčního účinku závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává s cyklosporinem. Plný indukční účinek lze očekávat po 10 až 14 dnech léčby letermovirem. Doba potřebná k dosažení rovnovážného (ustáleného) stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku rovněž ovlivní dobu potřebnou k dosažení plného účinku na plasmatické koncentrace.

In vitro je letermovir v koncentracích, které jsou relevantní *in vivo*, inhibitorem CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 a OAT3. Jsou k dispozici studie *in vivo*, které vedle vlivu na CYP2C19 hodnotí čistý vliv na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3. Čistý vliv *in vivo* na další uvedené enzymy a transportéry není znám. Podrobné informace jsou uvedeny níže.

Není známo, zda letermovir může mít vliv na expozici piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B a mikafunginu. Potenciální interakce mezi letermovirem a těmito léčivými přípravky nebyly studovány. Existuje teoretické riziko snížené expozice v důsledku indukce, nicméně rozsah tohoto účinku, a tedy jeho klinická relevance, nejsou v současnosti známy.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP3A

Letermovir je *in vivo* středně silným inhibitorem CYP3A. Současné podávání přípravku PREVYMIS s perorálním midazolamem (substrát CYP3A) vede ke 2- až 3násobnému zvýšení plasmatických koncentrací midazolamu. Současné podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantním zvýšením plasmatických koncentrací současně podávaných substrátů CYP3A (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují některá imunosupresiva (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitory HMG-CoA reductázy a amiodaron (viz tabulka 1). Pimozid a námelové alkaloidy jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Rozsah inhibičního účinku na CYP3A závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává cyklosporin.

V důsledku časově závislé inhibice a současně indukci může být čistého enzymového inhibičního účinku dosaženo až po 10 – 14 dnech. Doba potřebná k dosažení rovnovážného stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku bude rovněž mít vliv na dobu potřebnou k dosažení plného účinku na plasmatickou koncentraci. Po ukončení léčby trvá 10 až 14 dní, než inhibiční účinek vymizí.

Monitorování, pokud se provádí, se doporučuje během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru (viz bod 4.4) i po změně cesty podávání letermoviru.

Léčivé přípravky transportované OATP1B1/3

Letermovir je inhibitorem transportérů OATP1B1/3. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu zvýšení plasmatických koncentrací současně podávaných substrátů OATP1B1/3.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují inhibitory HMG-CoA reductázy, fexofenadin, repaglinid a glyburid (viz tabulka 1). Tento vliv je výraznější po intravenózním podání letermoviru než po perorálním podání, pokud porovnáváme režimy podávání letermoviru bez cyklosporinu. Závažnost inhibice OATP1B1/3 pro současně podávané léčivé přípravky je pravděpodobně větší, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (což je silný inhibitor OATP1B1/3). To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby substrátem OATP1B1/3.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C9 a/nebo CYP2C19

Současné podávání přípravku PREVYMIS s vorikonazolem (substrát CYP2C19) vede k významně sníženým plasmatickým koncentracím vorikonazolu, což ukazuje, že letermovir je induktorem CYP2C19. CYP2C9 je pravděpodobně rovněž indukován. Letermovir má potenciál snížit expozici substrátům CYP2C9 a/nebo CYP2C19, což potenciálně vede k subterapeutickým hladinám.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují warfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (viz tabulka 1).

Předpokládá se, že tento vliv bude méně výrazný u perorálně podávaného letermoviru bez cyklosporinu, než u intravenózně podávaného letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu, nebo perorálně podávaného letermoviru s cyklosporinem. To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby přípravkem, který je substrátem CYP2C9 nebo CYP2C19. Viz také obecné informace o indukci uvedené výše, které se týkají časového průběhu interakce.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C8

Letermovir *in vitro* inhibuje CYP2C8, ale na základě svého indukčního potenciálu může rovněž indukovat CYP2C8. *In vivo* je čistý efekt neznámý.

- Příkladem léčivých přípravků, které jsou eliminovány hlavně CYP2C8, je repaglinid (viz tabulka 1). Současné podávání repaglinidu a letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu se nedoporučuje.

Léčivé přípravky transportované P-gp ve střevě

Letermovir je induktorem intestinálního P-gp. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu poklesu plasmatických koncentrací současně podávaných léčivých přípravků, které jsou ve střevě významně transportovány pomocí P-gp, jako je dabigatran a sofosbuvir.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2B6, UGT1A1 nebo transportované BCRP nebo OATP2B1

Letermovir je *in vivo* obecným induktorem, ale bylo rovněž pozorováno, že *in vitro* inhibuje CYP2B6, UGT1A1, BCRP a OATP2B1. Čistý vliv *in vivo* není znám. Proto se plasmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů, mohou při současném podávání s letermovirem zvýšit nebo snížit. Lze doporučit další sledování; viz souhrny údajů o přípravku k těmto léčivým přípravkům.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP2B6, zahrnují bupropion.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány UGT1A1, jsou raltegravir a dolutegravir.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou transportovány BCRP, zahrnují rosuvastatin a sulfasalazin.

- Příkladem léčivého přípravku transportovaného OATP2B1 je celiprolol.

Léčivé přípravky transportované renálním transportérem OAT3

Údaje *in vitro* ukazují, že letermovir je inhibítorem OAT3; proto může letermovir být inhibítorem OAT3 *in vivo*. Plasmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3 mohou být zvýšeny.

- Příklady léčivých přípravků transportovaných OAT3 zahrnují ciprofloxacin, tenofovir, imipenem a cilastatin.

Obecné informace

Pokud se kvůli léčbě přípravkem PREVYMIS upraví dávkování současně podávaných léčivých přípravků, po dokončení léčby přípravkem PREVYMIS se musí dávkování opět upravit. Úprava dávkování může být rovněž potřebná při změně cesty podání nebo změně imunosupresiva.

Tabulka 1 uvádí přehled prokázaných nebo potenciálně klinicky významných lékových interakcí. Popsané lékové interakce jsou založeny na studiích provedených s přípravkem PREVYMIS nebo jde o predikované lékové interakce, které se u přípravku PREVYMIS mohou objevit (viz body 4.3, 4.4, 5.1 a 5.2).

Tabulka 1: Interakce a dávkovací doporučení pro jiné léčivé přípravky. Mějte prosím na paměti, že tabulka není rozsáhlá, ale poskytuje příklady klinicky relevantních interakcí. Viz také obecný text o lékových interakcích výše.

Studie interakcí byly provedeny s perorálním letermovirem bez cyklosporinu, pokud není specifikováno jinak. Mějte prosím na paměti, že interakční potenciál a klinické důsledky se mohou měnit v závislosti na tom, zda se letermovir podává perorálně nebo i.v. a zda se současně podává cyklosporin. Při změně cesty podávání nebo změně imunosupresiva je nutno zrevidovat doporučení týkající se současného podávání.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Antibiotika		
nafcillin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Nafcillin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a nafcillinu není doporučeno.
Antimykotika		
flukonazol (400 mg jednorázová dávka)/letermovir (480 mg jednorázová dávka)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakce v ustáleném stavu nebyly studovány. Očekává se: ↔ flukonazol↔ letermovir	Úprava dávkování není nutná.
itrakonazol (200 mg jednou denně p.o.)/letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Úprava dávkování není nutná.
posakonazol [‡] (300 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Úprava dávkování není nutná.
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrát denně)/ letermovir (480 mg denně)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukce CYP2C9/19)	Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se monitorování terapeutických hladin vorikonazolu, a to první 2 týdny po nasazení nebo vysazení letermoviru, i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva.
Antimykobakteriální látky		

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci[†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C_{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
rifabutin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Rifabutin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifabutinu není doporučeno.
rifampicin		
(600 mg jednorázová dávka p.o.)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	Vícenásobné dávky rifampicinu snižují plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifampicinu není doporučeno.
(600 mg jednorázová dávka IV)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	
(600 mg jednou denně p.o.)/ letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Součet inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp a indukce P-gp/UGT)	
(600 mg jednou denně p.o. (24 hodin po rifampicinu)) [§] / letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukce P-gp/UGT)	
Antipsychotika		
thioridazin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Thioridazin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a thioridazinu není doporučeno.
Antagonisté endotelinových receptorů		
bosentan	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Bosentan může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a bosentanu není doporučeno.
Antivirotika		

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
aciklovir [‡] (400 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Úprava dávkování není nutná.
valaciklovir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ valaciklovir	Úprava dávkování není nutná.
Rostlinné přípravky		
třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Třezalka tečkovaná může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a třezalky tečkované je kontraindikováno.
Přípravky k léčbě infekce HIV		
efavirenz	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT) ↑ nebo ↓ efavirenz (inhibice nebo indukce CYP2B6)	Efavirenz může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a efavirenzu není doporučeno.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Tato antivirotika mohou snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS s těmito antivirotiky není doporučeno.
Inhibitory HMG-CoA reductázy		
atorvastatin [‡] (20 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie. Dávka atorvastatinu nesmí při současném podávání s přípravkem PREVYMIS přesáhnout 20 mg denně [#] . I když to nebylo studováno, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, předpokládá se, že míra zvýšení plasmatických koncentrací atorvastatinu bude vyšší než při současném podávání s přípravkem PREVYMIS samotným. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , užívání atorvastatinu je kontraindikováno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reductázy (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir může podstatně zvyšovat plasmatické koncentrace těchto statinů. Současné podávání se samotným přípravkem PREVYMIS se nedoporučuje. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, podávání těchto statinů je kontraindikováno.
fluvastatin, pravastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reductázy (inhibice OATP1B1/3 a/nebo BCRP)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace statinů. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s těmito statiny, může být nutné snížit dávku statinu [#] . Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, pravastatin se nedoporučuje, zatímco u fluvastatinu může být nezbytné snížení dávky [#] . Je nutno pečlivě monitorovat nežádoucí účinky statinů, jako je myopatie.
Imunosupresiva		
cyklosporin (50 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ cyklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibice CYP3A)	Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, je nutno dávkování přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.2, a 5.1).
cyklosporin (200 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibice OATP1B1/3)	Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací cyklosporinu v plné krvi, přičemž dávku cyklosporinu je nutno odpovídajícím způsobem upravit [#] .
mykofenolát mofetil (1 g jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ kyselina mykofenolová AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Úprava dávkování není nutná.

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
sirolimus [‡] (2 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(inhibice CYP3A)</p> <p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir</p>	<p>Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrace sirolimu v plné krvi, přičemž dávku sirolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit[#].</p> <p>Při zahájení nebo ukončení současného podávání cyklosporinu s přípravkem PREVYMIS se doporučuje časté monitorování koncentrace sirolimu.</p> <p>Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, přečtěte si ohledně specifických dávkovacích doporučení při podávání sirolimu s cyklosporinem také souhrn údajů o přípravu s obsahem sirolimu.</p> <p>Při současném podávání přípravku PREVYMIS s cyklosporinem může být míra zvýšení koncentrace sirolimu vyšší než při podávání samotného přípravku PREVYMIS.</p>
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(inhibice CYP3A)</p>	<p>Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací takrolimu v plné krvi, přičemž dávku takrolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit[#].</p>
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (80 mg dvakrát denně)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
Perorální kontraceptiva		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) jednorázová dávka/ letermovir (480 mg denně)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	<p>Úprava dávkování není nutná.</p>
další systémově působící perorální kontracepční steroidy	<p>riziko ↓ kontracepční steroidy</p>	<p>Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace jiných kontracepčních steroidů, čímž ovlivní jejich účinnost. K zajištění odpovídajícího antikoncepčního účinku perorálního kontraceptiva je nutno volit přípravky obsahující EE a LNG.</p>

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Antidiabetika		
repaglinid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ nebo ↓ repaglinid (indukce CYP2C8, inhibice CYP2C8 a OATP1B)	Letermovir může zvyšovat nebo snižovat plasmatické koncentrace repaglinidu. (Čistý vliv není znám). Současné podávání se nedoporučuje. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , předpokládá se, že plasmatické koncentrace repaglinidu se v důsledku další inhibice OATP1B cyklosporinem zvýší. Současné podávání se nedoporučuje [#] .
glyburid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ glyburid (inhibice OATP1B1/3, inhibice CYP3A, indukce CYP2C)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace glyburidu. V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru se doporučuje časté monitorování koncentrace glukózy. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , ohledně specifických dávkovacích doporučení si přečtěte také souhrn údajů o přípravu s obsahem glyburidu.
Antiepileptika (viz také obecný text)		
karbamazepin, fenobarbital	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Karbamazepin nebo fenobarbital mohou snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a karbamazepinu nebo fenobarbitalu není doporučeno.
fenytoin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT) ↓ fenytoin (indukce CYP2C9/19)	Fenytoin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace fenytoinu. Současné podávání přípravku PREVYMIS a fenytoinu není doporučeno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Perorální antikoagulancia		
warfarin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ warfarin (indukce CYP2C9)	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace warfarinu. Pokud se současně s přípravkem PREVYMIS podává warfarin, je nutno často kontrolovat INR - mezinárodní normalizovaný poměr [#] . V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva se doporučuje monitorování.
dabigatran	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ dabigatran (indukce intestinálního P-gp)	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace dabigatranu a může snižovat účinnost dabigatranu. Kvůli riziku snížené účinnosti dabigatranu je nutno se vyhnout současnému podávání dabigatranu. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , je dabigatran kontraindikován.
Sedativa		
midazolam (1 mg jednorázová dávka i.v.)/ letermovir (240 mg jednou denně p.o.) midazolam (2 mg jednorázová dávka p.o.) / letermovir (240 mg jednou denně p.o.)	↑ midazolam i.v.: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (inhibice CYP3A)	Během současného podávání přípravku PREVYMIS s midazolamem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu [#] . Zvýšení plasmatických koncentrací midazolamu může být větší, pokud se perorální midazolam podává s letermovirem v klinické dávce, než v hodnocené dávce.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Opioidní agonisté		
Příklady: alfentanil, fentanyl	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ opioidy metabolizované CYP3A (inhibice CYP3A)	Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s těmito léčivými přípravky. Může být potřeba upravit dávku opioidů metabolizovaných CYP3A [#] (viz bod 4.4). Monitorování se doporučuje také při změně cesty podávání. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , může být vzestup plasmatických koncentrací opioidů metabolizovaných CYP3A větší. Při současném podávání přípravku PREVYMIS v kombinaci s cyklosporinem a alfentanilem nebo fentanylem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Viz příslušné souhrny údajů o přípravku (viz bod 4.4).
Antiarytmické léčivé přípravky		
amiodaron	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ amiodaron (primárně inhibice CYP3A a inhibice nebo indukce CYP2C8)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace amiodaronu. Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s amiodaronem. Pokud se amiodaron podává současně s přípravkem PREVYMIS, je nutno provádět pravidelné monitorování koncentrací amiodaronu [#] .
chinidin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ chinidin (inhibice CYP3A)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace chinidinu. Při podávání přípravku PREVYMIS s chinidinem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování. Viz příslušný souhrn informací o přípravku [#] .
Kardiovaskulární léčivé přípravky		
digoxin [‡] (0,5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg dvakrát denně)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukce P-gp)	Úprava dávkování není nutná.

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Inhibitory protonové pumpy		
omeprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ omeprazol (indukce CYP2C19) Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace substrátů CYP2C19. Může být potřeba klinického monitorování a úprava dávky.
pantoprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ pantoprazol (pravděpodobně v důsledku indukce CYP2C19) Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace substrátů CYP2C19. Může být potřebné klinické monitorování a úprava dávky.
Psychostimulancia		
modafinil	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Modafinil může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a modafinilu není doporučeno.
<p>*Tato tabulka neposkytuje úplný výčet. [†] ↓ =snížení, ↑ =zvýšení ↔ =bez klinicky relevantní změny [‡] Jednostranná interakční studie hodnotící vliv letermoviru na současně podávaný léčivý přípravek. [§] Tato data ukazují efekt rifampicinu na letermovir 24 hodin po závěrečné dávce rifampicinu. [#] Viz příslušný souhrn údajů o přípravku.</p>		

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání letermoviru u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku PREVYMIS se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se letermovir vylučuje do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování letermoviru do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojenice nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku PREVYMIS.

Fertilita

U potkanů nedošlo k žádným účinkům na samičí fertilitu. Ireverzibilní testikulární toxicita a poruchy fertility byly pozorovány u potkaních samců, nikoli však u myších či opičích samců.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem PREVYMIS byla u některých pacientů hlášena únava a vertigo, což může mít vliv na pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku PREVYMIS bylo založeno na klinickém hodnocení fáze 3 (P001) příjemců HSCT, kteří po dobu 14 týdnů po transplantaci dostávali přípravek PREVYMIS nebo placebo a po dobu 24 týdnů po transplantaci byli sledováni z hlediska bezpečnosti (viz bod 5.1).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u nejméně 1 % subjektů ve skupině léčené přípravkem PREVYMIS a s četností vyšší než u placebo byly: nauzea (7,2 %), průjem (2,4 %) a zvracení (1,9 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které vedly k vysazení přípravku PREVYMIS, byly nauzea (1,6 %), zvracení (0,8 %) a bolesti břicha (0,5 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny u pacientů užívajících přípravek PREVYMIS v klinických studiích. Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku PREVYMIS

Četnost	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Méně časté	snížení chuti k jídlu
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	dysguezie, bolest hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté	vertigo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea, průjem, zvracení
Méně časté	bolest břicha
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Méně časté	zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
<i>Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté	svalové spasmy
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté	zvýšení kreatininu v krvi
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Méně časté	únava, periferní edém

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravku PREVYMIS u lidí nejsou žádné zkušenosti. Během klinického hodnocení fáze 1 dostávalo 86 zdravých subjektů dávky přípravku PREVYMIS pohybující se od 720 mg/den do 1440 mg/den až po dobu 14 dní. Profil nežádoucích účinků byl podobný profilu při klinické dávce 480 mg/den. Na předávkování přípravkem PREVYMIS není žádné specifické antidotum. Při předávkování se doporučuje pacienta sledovat na nežádoucí účinky a nasadit příslušnou symptomatickou léčbu.

Není známo, zda by dialýza vedla k významnému odstraňování přípravku PREVYMIS ze systémového oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiinfektiva pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AX18

Mechanismus účinku

Letermovir inhibuje DNA terminázový komplex CMV, který je potřebný ke štěpení a sbalení nově vytvořené virové DNA. Letermovir ovlivňuje tvorbu genomů o správné délce jednotek a interferuje se zráním virionu.

Antivirová aktivita

Medián EC₅₀ letermoviru proti souboru klinických izolátů CMV v modelu buněčné kultury infekce byl 2,1 nM (rozmezí = 0,7 nM až 6,1 nM, n=74).

Virová rezistence

V buněčné kultuře

CMV geny UL51, UL56 a UL89 kódují podjednotky CMV DNA terminázy. V buněčné kultuře byly potvrzeny mutace CMV se sníženou citlivostí na letermovir. Hodnoty EC₅₀ pro rekombinantní mutace CMV exprimující substituce na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) a pUL89 (N320H, D344E) byly 1,6 až <10násobně vyšší než hodnoty EC₅₀ u referenčního viru divokého typu; tyto substituce pravděpodobně nejsou klinicky relevantní. Hodnoty EC₅₀ u rekombinantních mutací CMV exprimujících pUL56 substituce N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S a R369T byly 10- až 9 300násobně vyšší než hodnoty EC₅₀ u referenčního viru divokého typu; některé tyto substituce byly pozorovány u pacientů, u kterých došlo v klinických studiích k selhání profylaxe (viz níže).

V klinických studiích

V klinické studii fáze 2b hodnotící dávky letermoviru 60, 120 nebo 240 mg/den nebo placebo po dobu až 84 dní u 131 příjemců HSCT byla provedena sekvenční DNA analýza vybraných oblastí genu UL56 (aminokyseliny 231 až 369), a to na vzorcích získaných od 12 subjektů léčených letermovirem, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. Jeden subjekt (který dostával 60 mg/den) měl genotypovou variantu (GV) rezistentní na letermovir (V236M).

V klinickém hodnocení fáze 3 (P001) byla provedena sekvenční DNA analýza všech kódových oblastí genů UL56 a UL89, a to na vzorcích získaných od 40 subjektů léčených letermovirem, v populaci FAS, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. U dvou subjektů byla zjištěna genotypová varianta (GV) rezistentní na letermovir, u obou se substitucí na pUL56. Jeden subjekt měl substituci V236M a další subjekt měl substituci E237G. Jeden další subjekt, který měl detekovatelnou DNA CMV ve výchozím stavu (a proto nebyl v populaci FAS), měl substituce pUL56, C325W a R369T detekované po ukončení používání letermoviru.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence s léčivými přípravky, které mají jiný mechanismus účinku, není pravděpodobná. Letermovir je plně aktivní proti virovým populacím se substitucemi poskytujícími rezistenci vůči inhibitorům CMV DNA polymerázy (ganciklovir, cidofovir a foskarnet). Skupina rekombinantních kmenů CMV se substitucemi spojenými s rezistencí na letermovir byla plně citlivá na cidofovir, foskarnet a ganciklovir s výjimkou rekombinantního kmene s pUL56 E237G substitucí, která je spojená s 2,1násobnou redukcí citlivosti na ganciklovir ve srovnání s divokým kmenem.

Elektrofyzilogie srdce

V randomizované, jednodávkové, placebem a aktivním komparátorem kontrolované (moxifloxacin 400 mg p.o.) zkřížené důkladné studii QT provedené ve 4 obdobích u 38 zdravých subjektů byly hodnoceny účinky letermoviru na interval QTc v dávkách až 960 mg podávaných i.v. Letermovir po dávce 960 mg i.v. s plasmatickými koncentracemi přibližně dvojnásobně vyššími než po dávce 480 mg i.v. neprodlužuje klinicky významnou měrou interval QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí příjemci transplantátu alogenních krvetvorných kmenových buněk séropozitivní na CMV [R+]
K vyhodnocení profylaxe pomocí letermoviru jako preventivní strategie při infekci nebo onemocnění CMV byla účinnost letermoviru hodnocena v multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (P001) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Subjekty byly randomizovány

(2:1) do skupiny léčené buď letermovirem v dávce 480 mg jednou denně, upravené na 240 mg, pokud se současně podával cyklosporin, nebo placebem. Randomizace byla stratifikována podle pracoviště a rizika (vysoké vs. nízké) pro reaktivaci CMV v době vstupu do studie. Letermovir byl nasazen po transplantaci HSC (0. až 28. den po transplantaci) a byl dále podáván až do 14. týdne po transplantaci. Letermovir byl podáván buď perorálně, nebo intravenózně; dávka letermoviru byla stejná bez ohledu na cestu podání. Subjekty byly sledovány do 24. týdne po transplantaci s ohledem na primární kritérium hodnocení účinnosti s pokračujícím následným pozorováním do 48. týdne po transplantaci.

CMV DNA byla u subjektů monitorována každý týden do 14. týdne po transplantaci a poté jednou za 14 dní do 24. týdne po transplantaci, přičemž pokud byla hladina CMV DNA v krvi považována za klinicky významnou, zahájila se standardní preemptivní léčba CMV. Subjekty byly pozorovány do 48. týdne po transplantaci.

Z 565 léčených subjektů dostalo 373 subjektů letermovir (včetně 99 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku i.v.) a 192 dostalo placebo (včetně 48 subjektů, které dostaly nejméně jednu dávku i.v.). Medián doby do nasazení letermoviru byl 9 dní po transplantaci. Třicet sedm procent (37 %) subjektů mělo při vstupu do studie štěp příhojen (engraftment). Medián věku byl 54 let (rozmezí: 18 až 78 let); 56 (15,0 %) subjektů bylo ve věku 65 let nebo starší; 58 % byli muži; 82 % byli běloši; 10 % byli Asiaté; 2 % byli černoši a 7 % byli Hispánci. Při vstupu do studie dostávalo 50 % subjektů myeloablativní režim, 52 % dostávalo cyklosporin a 42 % dostávalo takrolimus. Nejběžnějším primárním důvodem transplantace byla akutní myeloidní leukémie (38 %), myeloblastický syndrom (15 %) a lymfom (13 %). Dvanáct procent (12 %) subjektů bylo při vstupu pozitivních na CMV DNA.

Při vstupu do studie mělo 31 % subjektů vysoké riziko reaktivace, jak je definováno podle jednoho nebo více z následujících kritérií: dárce příbuzný s ohledem na hlavní histokompatibilní komplex (HLA) (sourozenec) s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících tří lokusů HLA-genu: HLA-A, -B nebo -DR; haploidentický dárce; nepříbuzný dárce s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících čtyř lokusů genu HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použití pupečnickové krve jako zdroje kmenových buněk; podávání štěpů *ex vivo* zbavených T-buněk; reakce štěpu proti hostiteli (Graft-Versus-Host Disease - GVHD) stupně 2 nebo vyššího vyžadující systémové podávání kortikosteroidů.

Primární cílový parametr bezpečnosti

Primární cílový parametr bezpečnosti pro klinicky významnou infekci CMV bylo ve studii P001 definováno jako výskyt hladiny CMV DNA v krvi, která vyžadovala preemptivní léčbu CMV, nebo výskyt onemocnění konečného orgánu vyvolaného CMV. Byl použit přístup, kdy subjekt, který studii nedokončil, se považoval za subjekt, u kterého nebylo dosaženo úspěchu (Non-Completer=Failure - NC=F), kde subjekty, které ze studie vystoupily před 24. týdnem po transplantaci nebo u kterých ve 24. týdně po transplantaci chyběl výsledek, byly počítány jako subjekty, u kterých nebylo dosaženo úspěchu.

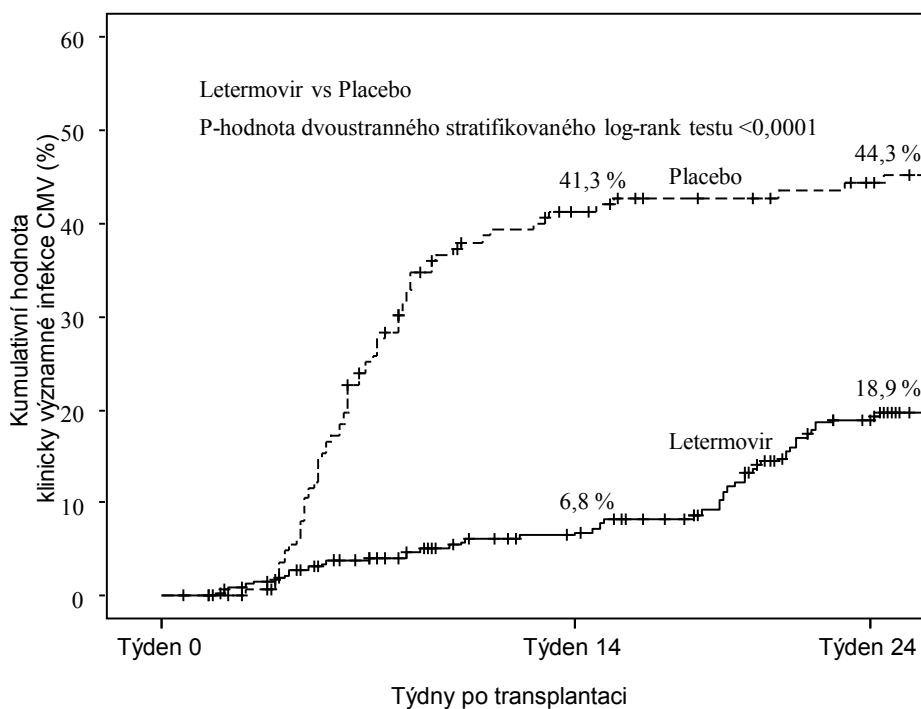
V analýze endpointu vykázal letermovir vyšší účinnost než placebo, jak je uvedeno v tabulce 3. Odhadovaný rozdíl v léčbě -23,5 % byl statisticky významný (jednostranná hodnota $p < 0,0001$).

Tabulka 3: P001: Výsledky popisující účinnost u příjemců HSCT (přístup NC=F, populace FAS)

Parametr	Letermovir (n=325) n (%)	Placebo (n=170) n (%)
Primární kritérium účinnosti (Podíl subjektů, u kterých nebyla profylaxe ke 24. týdnu úspěšná)	122 (37,5)	103 (60,6)
Důvody neúspěchu [†]		
Klinicky významná infekce CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
Hladiny CMV DNA v krvi vyžadující preemptivní léčbu CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Onemocnění koncového orgánu vyvolané CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Studii nedokončil	56 (17,2)	27 (15,9)
Chybí výsledek	9 (2,8)	5 (2,9)
Rozdíl v léčbě upravený podle vrstvy (letermovir-placebo) [§]		
Rozdíl (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Hodnota p	<0,0001	
[†] Kategorie neúspěchu se navzájem vylučují a jsou založeny na hierarchii kategorií v uvedeném pořadí. [§] 95% intervaly spolehlivosti a hodnota p pro rozdíly v léčbě v procentech odpovědi byly vypočítány pomocí Mantel-Haenszelovy metody upravené podle vrstvy při rozdílu váženém pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku na léčebnou větev u každé vrstvy (vysoké nebo nízké riziko). K prohlášení statistické významnosti byla použita jednostranná hodnota $p \leq 0,0249$. FAS=Full analysis set; FAS zahrnuje randomizované subjekty, které dostaly nejméně jednu dávku hodnoceného léčiva, přičemž vylučuje subjekty, které měly při vstupu detekovatelnou CMV DNA. Přístup k zacházení s chybějícími hodnotami: přístup, kdy subjekt, který studii nedokončil, se považoval za subjekt, u kterého nebylo dosaženo úspěchu (Non-Completer=Failure - NC=F). Při přístupu NC=F byl neúspěch definován jako všechny subjekty s klinicky významnou infekcí CMV nebo které studii předčasně ukončily nebo u kterých při návštěvě ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek. n = počet subjektů v každé léčebné skupině. n (%) = počet (procento) subjektů v každé podkategorii. Poznámka: podíl subjektů, které měly 1. den detekovatelnou CMV DNA, u kterých se do 24. týdne po transplantaci vyvinula klinicky významná CMV infekce, byl ve skupině léčené letermovirem 64,6 % (31/48) v porovnání s 90,9 % (20/22) ve skupině léčené placebem. Odhadovaný rozdíl (95% interval spolehlivosti pro rozdíl) byl -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), s nominální jednostrannou hodnotou $p < 0,0048$.		

Faktory spojené s hladinou CMV DNA v krvi po 14. týdnu po transplantaci u subjektů léčených letermovirem zahrnovaly vysoké výchozí riziko reaktivace CMV, GVHD podávání kortikosteroidů a CMV negativní sérostatus u dárce.

Obrázek 1: P001: Kaplan-Meierova křivka doby do zahájení preemptivní léčby CMV nebo do nástupu onemocnění koncového orgánu vyvolaného CMV do 24. týdne po transplantaci u příjemců HSCT (populace FAS)

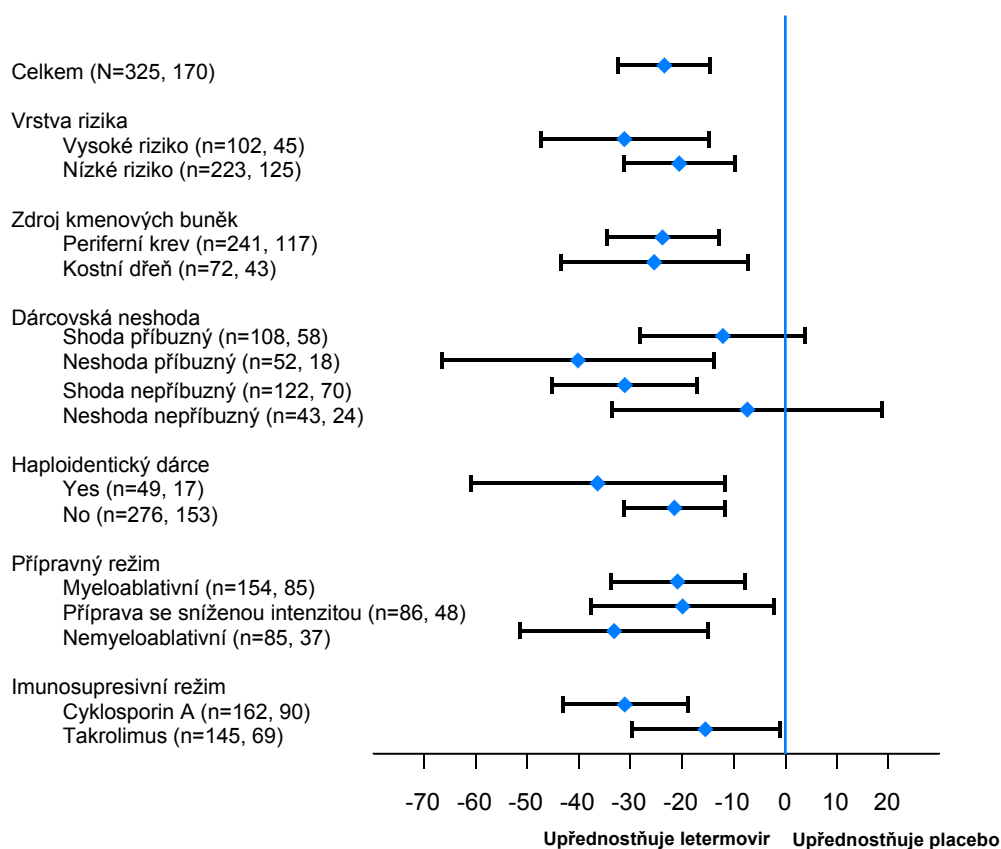


Počet rizikových osob			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

V incidenci přihojení ani v době do přihojení štěpu nebyl mezi skupinami léčenými přípravkem PREVYMIS a placebem žádný rozdíl.

Účinnost byla ve všech skupinách konzistentně vyšší při použití letermoviru, včetně skupin s nízkým a vysokým rizikem reaktivace CMV, při všech přípravných režimech a při všech současných imunosupresivních režimech (viz obrázek 2).

Obrázek 2: P001: Forestova křivka podílu subjektů, které do 24. týdne po transplantaci zahájily preemptivní léčbu CMV nebo měly onemocnění koncového orgánu vyvolané CMV podle vybraných podskupin (přístup NC=F, populace FAS)



Rozdíl letermovir - placebo (%) a 95% CI

NC=F, Non-Completer=Failure. Při přístupu NC=F byly subjekty, které studii ukončily před 24. týdnem po transplantaci nebo u kterých ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek, počítány jako subjekty, u kterých nebylo dosaženo úspěchu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem PREVYMIS u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při profylaxi CMV infekce (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika letermoviru byla charakterizována po perorálním a intravenózním podání zdravým subjektům a příjemcům HSCT. Expozice letermoviru se zvyšovala více než na dávce závislým způsobem při perorálním i intravenózním podání. Pravděpodobným mechanismem je saturace/autoinhibice OATP1B1/3.

U zdravých subjektů byly při perorálním podávání letermoviru 480 mg jednou denně geometrické průměrné hodnoty AUC a C_{max} v rovnovážném stavu 71 500 ng•hod/ml, respektive 13 000 ng/ml.

Letermovir dosáhl rovnovážného stavu za 9 až 10 dní s akumulacním poměrem 1,2 ohledně AUC a 1,0 ohledně C_{max} .

U příjemců HSCT byla AUC letermoviru odhadnuta z údajů ze studie fáze 3 za pomoci populační farmakokinetické analýzy (viz tabulka 4). Rozdíly v expozicích mezi léčebnými režimy nejsou klinicky významné; účinnost byla konzistentní v celém rozmezí expozic pozorovaných ve studii P001.

Tabulka 4: Hodnoty AUC letermoviru (ng•hod/ml) u příjemců HSCT

Léčebný režim	Medián (90% predikční interval)*
480 mg perorálně, bez cyklosporinu	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenózně, bez cyklosporinu	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg perorálně, s cyklosporinem	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenózně, s cyklosporinem	70 300 (46 200, 106 000)

* Populační post-hoc predikce z populační analýzy farmakokinetiky s využitím údajů ze studie fáze 3

Absorpce

Letermovir byl rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu (T_{max}) 1,5 až 3,0 hodiny a nastává dvoufázový pokles koncentrace. U příjemců HSCT byla při podávání 480 mg letermoviru perorálně jednou denně bez cyklosporinu biologická dostupnost letermoviru odhadnuta na přibližně 35 %. Interindividuální variabilita biologické dostupnosti byla odhadnuta na přibližně 37 %.

Vliv cyklosporinu

U příjemců HSCT se při současném podávání cyklosporinu zvyšovaly plazmatické koncentrace letermoviru v důsledku inhibice OATP1B. Biologická dostupnost letermoviru byla odhadnuta na přibližně 85 %, pokud se pacientům podávalo 240 mg letermoviru perorálně jednou denně s cyklosporinem.

Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, je doporučená dávka letermoviru 240 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Vliv potravy

U zdravých subjektů nemělo perorální podání jedné 480mg dávky letermoviru se standardním vysoce tučným a vysokokalorickým jídlem žádný vliv na celkovou expozici (AUC) a vedlo k přibližně 30% zvýšení maximálních hladin (C_{max}) letermoviru. Letermovir lze perorálně podávat s jídlem nebo bez jídla, jak tomu bylo v klinických studiích (viz bod 4.2).

Distribuce

Na základě populačních farmakokinetických analýz se po intravenózním podání příjemcům HSCT průměrná hodnota distribučního objemu v rovnovážném stavu odhaduje na 45,5 litru.

Letermovir je *in vitro* rozsáhle vázán (98,2 %) na proteiny lidské plasmy, a to nezávisle na hodnoceném koncentračním rozmezí (3 mg/l až 100 mg/l). Jistá saturace byla pozorována při nižších koncentracích. Při hodnocení *in vitro* je poměr letermoviru mezi krví a plasmou 0,56 a není závislý na koncentračním rozmezí (0,1 až 10 mg/l).

V předklinických studiích distribuce se letermovir distribuoval do orgánů a tkání, kdy nejvyšší koncentrace byly pozorovány v gastrointestinálním traktu, žlučovodu a játrech a s nízkými koncentracemi v mozku.

Biotransformace

Většinu látek v plasmě, které nějak souvisejí s letermovirem, tvoří nezměněná mateřská látka (96,6 %). V plasmě nebyly detekovány žádné významné metabolity. Letermovir se částečně eliminuje glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1/1A3.

Eliminace

U zdravých subjektů je při intravenózní dávce letermoviru 480 mg průměrná hodnota zdánlivého eliminačního poločasu přibližně 12 hodin. Hlavní eliminační cestou letermoviru je vylučování do žluči i přímá glukuronidace. Tento proces zahrnuje transportéry jaterního vylučování OATP1B1 a 3, následované glukuronidací katalyzovanou UGT1A1/3.

Na základě populační farmakokinetické analýzy je u příjemců HSCT po intravenózním podání 480 mg zdánlivá clearance letermoviru v rovnovážném stavu odhadována na 4,84 l/hod. Interindividuální variabilita clearance se odhaduje na 24,6 %.

Exkrece

Po perorálním podání radioaktivně značeného letermoviru bylo 93,3 % radioaktivity zjištěno ve stolici. Většina letermoviru byla vyloučena žlučí jako nezměněná mateřská látka s menším množstvím (6 % dávky) acylglukuronidového metabolitu ve stolici. Acyl-glukuronid je ve stolici nestabilní. Vylučování letermoviru do moči bylo zanedbatelné (<2 % dávky).

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce jater

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně závažnou (Child-Pughova třída B [CP-B], skóre 7-9) a závažnou (Child-Pughova třída C [CP-C], skóre 10-15) poruchou funkce jater přibližně 81 % a 4krát vyšší. Změny expozice letermoviru u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater nejsou klinicky relevantní.

Výrazné vzestupy expozice volného letermoviru se předpokládají u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně těžkou (eGFR 31,0 až 56,8 ml/min/1,73m²) a těžkou (eGFR 11,9 až 28,1 ml/min/1,73m²) poruchou funkce ledvin o přibližně 115, respektive 81 % vyšší. Tyto změny expozice letermoviru v důsledku středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin se nepovažují za klinicky relevantní. Subjekty s onemocněním ledvin v konečném stádiu studovány nebyly.

Tělesná hmotnost

Na základě populačních farmakokinetických analýz se odhaduje, že v porovnání se subjekty vážícími 67 kg je u subjektů vážících 80 až 100 kg AUC letermoviru o 18,7 % nižší. Tento rozdíl není klinicky relevantní.

Rasa

Na základě populačních farmakokinetických analýz se odhaduje, že AUC letermoviru je v porovnání s bělochy u Asiátů o 33,2 % vyšší. Tato změna není klinicky relevantní.

Pohlaví

Na základě populačních farmakokinetických analýz není v porovnání s muži u žen ve farmakokinetice letermoviru žádný rozdíl.

Starší osoby

Na základě populačních farmakokinetických analýz nemá věk na farmakokinetiku letermoviru žádný vliv. Na základě věku není nutná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Ireverzibilní testikulární toxicita byla zaznamenána pouze u potkanů při systémových expozicích (AUC) ≥ 3 násobných oproti expozicím u lidí při doporučené humánní dávce. Tato toxicita se vyznačovala degenerací seminiferózních tubulů a oligospermii a zbytky buněk v nadvarlatech se sníženou hmotností varlat a nadvarlat. Při expozicích (AUC) podobných expozicím u lidí při doporučené humánní dávce nebyla testikulární toxicita u potkanů pozorována. Testikulární toxicita nebyla pozorována u myši ani opic při nejvyšších testovaných dávkách při expozicích až 4násobných, respektive 2násobných v porovnání s expozicemi u lidí při doporučené humánní dávce. Význam pro lidi není znám.

Je známo, že hydroxypropylbetadex může u potkanů vyvolat vakuolizaci ledvin, pokud se podává intravenózně v dávkách vyšších než 50 mg/kg/den. Vakuolizace byla zaznamenána v ledvinách potkanů, kterým se intravenózně podával letermovir formulovaný s 1500 mg/kg/den cyklodextrinovou pomocnou látkou hydroxypropylbetadex.

Karcinogeneze

Studie karcinogenity nebyly s letermovirem provedeny.

Mutogeneze

Letermovir nebyl genotoxický v řadě testů *in vitro* nebo *in vivo*, včetně testů mikrobiální mutogeneze, chromozomální aberace v ovariálních buňkách křečička čínského a u testů mikrojádra u myši *in vivo*.

Reprodukce

Fertilita

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů nebyly pozorovány žádné účinky letermoviru na samičí fertilitu. U potkaních samců byla při systémových expozicích ≥ 3 násobně překračujících AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorována snížená koncentrace spermií, snížená motilita spermií a snížená plodnost (viz Obecná toxicita).

U opic, kterým se podával letermovir, nebyly na základě histopatologického vyšetření, měření velikosti varlat, analýzy hormonů v krvi (folikuly stimulující hormon, inhibin B a testosteron) a vyšetření spermatu (počty, motilita a morfologie spermií) při systémových expozicích přibližně 2násobných oproti AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorovány žádné důkazy testikulární toxicity.

Vývoj

U potkanů byla při dávce 250 mg/kg/den (přibližně 11násobek AUC při doporučené humánní dávce) zaznamenána toxicita pro matku (včetně sníženého přibývání na váze); u potomstva byla pozorována snížená hmotnost plodu s opožděnou osifikací, mírně edematózní plody a zvýšená incidence zkrácené pupečnickové šňůry a variací a malformací obratlů, žeber a pánve. Při dávce 50 mg/kg/den (přibližně 2,5násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyly žádné účinky na matku ani žádné účinky na vývoj zaznamenány.

U králíků byla mateřská toxicita (včetně mortality a zmetání) zaznamenána při dávce 225 mg/kg/den (přibližně 2násobek AUC při doporučené humánní dávce); u potomstva byla pozorována zvýšená incidence malformací a variací obratlů a žeber.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje se letermovir podával perorálně březím potkanům. Ani při nejvyšších testovaných expozicích (2násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyla žádná vývojová toxicita pozorována.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl kroskarmelózy (E468)

Povidon (E1201)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin (E1518)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (pouze 480mg tablety) (E172)

Karnaubský vosk (E903)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

240mg potahované tablety

Polyamid/Al/PVC –Al blistr. Jedna krabička obsahuje 28 tablet ve 4 blistrech po 7 tabletách.

480mg potahované tablety

Polyamid/Al/PVC –Al blistr. Jedna krabička obsahuje 28 tablet ve 4 blistrech po 7 tabletách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1245/001

EU/1/17/1245/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok
PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje letermovirus 240 mg (12 ml v injekční lahvičce).
Jeden ml obsahuje letermovirus 20 mg.

PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje letermovirus 480 mg (24 ml v injekční lahvičce).
Jeden ml obsahuje letermovirus 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg (1,0 mmol) sodíku na jednu 240mg injekční lahvičku, což odpovídá 1,15 % maximálního denního příjmu 2 g sodíku u dospělého dle doporučení WHO.
Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg (1,0 mmol) sodíku na jednu 480mg injekční lahvičku, což odpovídá 2,30 % maximálního denního příjmu 2 g sodíku u dospělého dle doporučení WHO.

Jedna 240mg dávka (12ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 1 800 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrinu).

Jedna 480mg dávka (24ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 3 600 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrinu).

Další informace naleznete v bodě 4.2.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)
Čirá, bezbarvá tekutina
pH mezi 7 a 8

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREVYMIS je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného cytomegalovirem (CMV) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

Je nutno věnovat pozornost oficiálním pokynům ke správnému používání antivirotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku PREVYMIS musí zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Dávkování

Přípravek PREVYMIS je k dispozici rovněž pro perorální podání (240mg a 480mg potahované tablety).

Přípravky PREVYMIS tablety a koncentrát pro infuzní roztok lze zaměňovat podle rozhodnutí lékaře, přičemž úprava dávkování není nutná.

Doporučené dávkování přípravku PREVYMIS je 480 mg jednou denně.

Přípravek PREVYMIS se má nasadit po provedení HSCT. Přípravek PREVYMIS lze nasadit v den transplantace a nejpozději 28. den po transplantaci. Přípravek PREVYMIS lze nasadit před nebo po přihojení štěpu. Profylaxe pomocí přípravku PREVYMIS má pokračovat po dobu 100 dní po transplantaci.

Bezpečnost a účinnost podávání letermoviru po dobu více než 100 dní nebyla v klinických studiích hodnocena. Dlouhodobá profylaxe letermovirem trvající déle než 100 dní po transplantaci může být u některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV přínosná (viz bod 5.1). Profylaktické podávání letermoviru déle než 100 dní vyžaduje pečlivé zvážení poměru přínosů a rizik.

Úprava dávkování

Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, musí se dávkování přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.5 a 5.2).

- Jestliže se začne podávat cyklosporin po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS, další dávka přípravku PREVYMIS má být snížena na 240 mg jednou denně.
- Jestliže po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka přípravku PREVYMIS má být zvýšena na 480 mg jednou denně.
- Jestliže je dávkování cyklosporinu dočasně vysazeno v důsledku vysokých hladin cyklosporinu, není nutná úprava dávky přípravku PREVYMIS.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, má se pacientovi podat, jakmile je to možné. Pokud už je čas na další dávku, přeskočte vynechanou dávku a vraťte se k obvyklému schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, ani nepodávejte vyšší než předepsanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě věku není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

Při lehké (Child-Pughova třída A) až středně těžké (Child-Pughova třída B) poruše funkce jater není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

Kombinovaná porucha funkce jater a ledvin

U pacientů se současnou středně těžkou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani s těžkou poruchou funkce se nedoporučuje žádná úprava dávkování přípravku PREVYMIS. U pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří jsou na dialýze, nebo bez ní nelze stanovit žádné doporučení ohledně dávkování. Účinnost a bezpečnost nebyla u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu stanovena.

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok obsahuje hydroxypropylbetadex. Předpokládaná klinická expozice hydroxypropylbetadexu při intravenózním podání letermoviru je přibližně 3 600 mg/den pro dávku 480 mg letermoviru. Případy poškození ledviny hydroxypropylbetadexem nebyly v humánních studiích s intravenózním podáním letermoviru po dobu trvání léčby až 47 dní zaznamenány. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min), kteří dostávají přípravek PREVYMIS, může dojít k nahromadění hydroxypropylbetadexu (viz bod 5.3). Hladiny kreatininu v séru se u těchto pacientů mají pečlivě sledovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku PREVYMIS u pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok vyžaduje před podáním ředění (viz bod 6.6).

Naředěný roztok přípravku PREVYMIS musí být podáván pomocí sterilního polyethersulfonového (PES) in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu. Naředěný roztok nepodávejte pomocí jiného než sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.

Přípravek PREVYMIS se má podávat pouze intravenózní (i.v.) infuzí. Přípravek PREVYMIS se nemá podávat pod intravenózním tlakem nebo bolusem.

Po naředění je nutno přípravek PREVYMIS podávat intravenózní infuzí přes periferní nebo centrální žilní katetr po dobu přibližně 60 minut. Je nutno podat celý obsah i.v. vaku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s pimozidem (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s námelovým alkaloidy (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Pokud se letermovir kombinuje s cyklosporinem:

Současné podávání dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rosuvastatinu nebo pitavastatinu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování CMV DNA

Bezpečnost a účinnost letermoviru byla prokázána u pacientů, u nichž byl před zahájením profylaxe výsledek testu na CMV DNA negativní. CMV DNA byla sledována každý týden do 14. týdne po transplantaci a poté do 24. týdne každých 14 dní. V případech klinicky významné hladiny CMV DNA v krvi nebo onemocnění způsobeného CMV byla profylaxe letermovirem ukončena a byla zahájena standardní preemptivní léčba nebo léčba onemocnění. U pacientů, u kterých byla zahájena profylaxe letermovirem a výchozí test na CMV DNA byl pozitivní, bylo možno v profylaxi pokračovat, pokud nebyla splněna kritéria pro preemptivní léčbu (viz bod 5.1).

Riziko nežádoucích účinků nebo snížené terapeutické účinnosti v důsledku lékových interakcí

Současné podávání přípravku PREVYMIS a určitých léčivých přípravků může vést ke známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím, z nichž některé mohou vést k:

- možným klinicky významným nežádoucím účinkům vyplývajícím z větší expozice současně podávaných léčivých přípravků nebo letermoviru.
- významnému poklesu plasmatických koncentrací souběžně podávaného léčivého přípravku, což může vést ke snížené terapeutické účinnosti souběžně podávaného léčivého přípravku.

Ohledně kroků, kterými se těmto známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím zabrání, včetně doporučení ohledně dávkování, viz tabulka 1 (viz body 4.3 a 4.5).

Lékové interakce

Přípravek PREVYMIS se s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A a mají úzká terapeutická okna (např. alfentanil, fentanyl a chinidin), musí používat opatrně, protože současné podávání může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím substrátů CYP3A. Doporučuje se pečlivé monitorování a/nebo úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A (viz bod 4.5).

Během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru se obecně doporučuje zesílené monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu, sirolimu (viz bod 4.5).

Letermovir je středně silným induktorem enzymů a transportérů. Indukce může vést ke sníženým plasmatickým koncentracím některých metabolizovaných a transportovaných léčivých přípravků (viz bod 4.5). Proto se v případě vorikonazolu doporučuje terapeutické monitorování hladin léčiva (TDM).

Současnému podávání dabigatranu je nutno se kvůli riziku snížení účinnosti dabigatranu vyhnout.

Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OATP1B1/3, jako jsou mnohé statiny (viz bod 4.5 a tabulka 1).

Podání pomocí sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu

Přípravek PREVYMIS ve formě koncentráту pro infuzní roztok může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic. Podání naředěného roztoku přípravku PREVYMIS vždy vyžaduje použití sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu, bez ohledu na to, jestli jsou tyto přípravku vlastní částice viditelné v injekční lahvičce nebo naředěném roztoku (viz body 4.2 a 6.6).

Pomocné látky

Přípravek PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 23 mg (1 mmol) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 46 mg (2 mmol) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Obecné informace o rozdílech v expozici mezi různými režimy podávání letermoviru:

- Odhadovaná plasmatická expozice letermovirem se liší v závislosti na zvoleném dávkovacím režimu (viz tabulka v bodě 5.2.). Proto budou klinické důsledky lékových interakcí letermoviru záviset na tom, jaký režim podávání letermoviru se použije a zda se letermovir kombinuje s cyklosporinem či nikoli.

- Kombinace cyklosporinu a letermoviru může v porovnání s letermovirem samotným vést k výraznějším nebo dalším účinkům na souběžně podávané léčivé přípravky (viz tabulka 1).

Vliv jiných léčivých přípravků na letermovir

Eliminačními *in vivo* cestami letermoviru jsou exkrece do žluči a glukuronidace. Relativní význam těchto cest není známý. Obě eliminační cesty zahrnují aktivní vychytávání do hepatocytů prostřednictvím transportérů OATP1B1/3 jaterní buňky. Po vstupu do buněk je letermovir glukuronidován prostřednictvím UGT1A1 a 3. Rovněž se zdá, že letermovir v játrech a ve střevě podstupuje eflux zprostředkovaný P-gp a BCRP (viz bod 5.2).

Induktory enzymů metabolizujících nebo transportujících léčiva

Současné podávání přípravku PREVYMIS (s anebo bez cyklosporinu) se silnými a středně silnými induktory transportérů (např. P-gp) a/nebo enzymů (např. UGT) není doporučeno, protože může dojít k subterapeutickým expozicím letermoviru (viz tabulka 1).

- Příklady silných induktorů zahrnují rifampicin, fenytoin, karbamazepin, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rifabutin a fenobarbital.

- Příklady středně silných induktorů zahrnují thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz a etravirin.

- Současné podávání rifampicinu vedlo k počátečnímu zvýšení plasmatických koncentrací letermoviru (z důvodu inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp), což není klinicky relevantní, následované klinicky relevantním poklesem plasmatických koncentrací letermoviru (z důvodu indukce P-gp/UGT) za pokračujícího podávání rifampicinu (viz tabulka 1).

Další vliv jiných přípravků na letermovir při kombinaci s cyklosporinem

Inhibitory OATP1B1 nebo 3

Současné podávání přípravku PREVYMIS s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů OATP1B1/3 může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím letermoviru. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (silný inhibitor OATP1B1/3), doporučená dávka přípravku PREVYMIS je 240 mg jednou denně (viz tabulku 1 a body 4.2 a 5.2). Pokud se k letermoviru kombinovanému s cyklosporinem přidávají jiné inhibitory OATP1B1/3, doporučuje se opatrnost.

- Příklady inhibitorů OATP1B1 zahrnují gemfibrozil, erythromycin, klarithromycin a několik inhibitorů proteázy (atazanavir, simeprevir).

Inhibitory P-gp/BCRP

Výsledky získané *in vitro* ukazují, že letermovir je substrátem P-gp/BCRP. Změny plasmatických koncentrací letermoviru v důsledku inhibice P-gp/BCRP itraconazolem nebyly klinicky relevantní.

Vliv letermoviru na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky eliminované zejména metabolizací nebo ovlivňované aktivním transportem

Letermovir je *in vivo* obecným induktorem enzymů a transportérů. Pokud není určitý enzym nebo transportér rovněž inhibován (viz dále), lze očekávat indukci. Proto může letermovir potenciálně vyvolat sníženou plasmatickou expozici a případně sníženou účinnost současně podávaných léčivých přípravků, které jsou převážně eliminovány metabolizací nebo aktivním transportem.

Rozsah indukčního účinku závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává s cyklosporinem.

Plný indukční účinek lze očekávat po 10 až 14 dnech léčby letermovirem. Doba potřebná k dosažení rovnovážného stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku rovněž ovlivní čas potřebný k dosažení plného účinku na plasmatické koncentrace.

In vitro je letermovir v koncentracích, které jsou relevantní *in vivo*, inhibitorem CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 a OAT3. Jsou k dispozici studie *in vivo*, které vedle vlivu na CYP2C19 hodnotí čistý vliv na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3. Čistý vliv *in vivo* na další uvedené enzymy a transportéry není znám. Podrobné informace jsou uvedeny níže.

Není známo, zda letermovir může mít vliv na expozici piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B a mikafunginu. Potenciální interakce mezi letermovirem a těmito léčivými přípravky nebyly studovány. Existuje teoretické riziko snížené expozice v důsledku indukce, nicméně rozsah tohoto účinku, a tedy jeho klinická relevance, nejsou v současnosti známy.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP3A

Letermovir je *in vivo* středně silným inhibitorem CYP3A. Současné podávání letermoviru s perorálním midazolamem (substrát CYP3A) vede ke 2- až 3násobnému zvýšení plasmatických koncentrací midazolamu. Současné podávání letermoviru může vést ke klinicky relevantním zvýšením plasmatických koncentrací současně podávaných substrátů CYP3A (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují některá imunosupresiva (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitory HMG-CoA reduktázy a amiodaron (viz tabulka 1). Pimozid a námelové alkaloidy jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Rozsah inhibičního účinku na CYP3A závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává cyklosporin.

V důsledku časově závislé inhibice a současně indukci může být čistého enzymového inhibičního účinku dosaženo až po 10 – 14 dnech. Doba potřebná k dosažení rovnovážného stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku bude rovněž mít vliv na dobu potřebnou k dosažení plného účinku na plasmatickou koncentraci. Po ukončení léčby trvá 10 až 14 dní, než inhibiční účinek vymizí.

Monitorování, pokud se provádí, se doporučuje během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru (viz bod 4.4) i po změně cesty podávání letermoviru.

Léčivé přípravky transportované OATP1B1/3

Letermovir je inhibitorem transportérů OATP1B1/3. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu zvýšení plasmatických koncentrací současně podávaných substrátů OATP1B1/3.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují inhibitory HMG-CoA reduktázy, fexofenadin, repaglinid a glyburid (viz tabulka 1). Tento vliv je výraznější po intravenózním podání letermoviru než po perorálním podání, pokud porovnáváme režimy podávání letermoviru bez cyklosporinu.

Závažnost inhibice OATP1B1/3 pro současně podávané léčivé přípravky je pravděpodobně větší, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (což je silný inhibitor OATP1B1/3). To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby substrátem OATP1B1/3.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C9 a/nebo CYP2C19

Současné podávání přípravku PREVYMIS s vorikonazolem (substrát CYP2C19) vede k významně sníženým plasmatickým koncentracím vorikonazolu, což ukazuje, že letermovir je induktorem CYP2C19. CYP2C9 je pravděpodobně rovněž indukován. Letermovir má potenciál snížit expozici substrátům CYP2C9 a/nebo CYP2C19, což potenciálně vede k subterapeutickým hladinám.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují warfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (viz tabulka 1).

Předpokládá se, že tento vliv bude méně výrazný u perorálně podávaného letermoviru bez cyklosporinu, než u intravenózně podávaného letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu, nebo perorálně podávaného letermoviru s cyklosporinem. To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby přípravkem, který je substrátem CYP2C9 nebo CYP2C19. Viz také obecné informace o indukci uvedené výše, které se týkají časového průběhu interakce.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C8

Letermovir *in vitro* inhibuje CYP2C8, ale na základě svého indukčního potenciálu může rovněž indukovat CYP2C8. *In vivo* je čistý efekt neznámý.

- Příkladem léčivých přípravků, které jsou eliminovány hlavně CYP2C8, je repaglinid (viz tabulka 1). Současné podávání repaglinidu a letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu se nedoporučuje.

Léčivé přípravky transportované P-gp ve střevě

Letermovir je induktorem intestinálního P-gp. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu poklesu plasmatických koncentrací současně podávaných léčivých přípravků, které jsou ve střevě významně transportovány pomocí P-gp, jako je dabigatran a sofosbuvir.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2B6, UGT1A1 nebo transportované BCRP nebo OATP2B1
 Letermovir je *in vivo* obecným induktorem, ale bylo rovněž pozorováno, že *in vitro* inhibuje CYP2B6, UGT1A1, BCRP a OATP2B1. Čistý vliv *in vivo* není znám. Proto se plasmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů, mohou při současném podávání s letermovirem zvýšit nebo snížit. Lze doporučit další sledování; viz souhrny údajů o přípravku k těmto léčivým přípravkům.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP2B6, zahrnují bupropion.
- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány UGT1A1, jsou raltegravir a dolutegravir.
- Příklady léčivých přípravků, které jsou transportovány BCRP, zahrnují rosuvastatin a sulfasalazin.
- Příkladem léčivého přípravku transportovaného OATP2B1 je celiprolol.

Léčivé přípravky transportované renálním transportérem OAT3

Údaje *in vitro* ukazují, že letermovir je inhibitorem OAT3; proto může letermovir být inhibitorem OAT3 *in vivo*. Plasmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3 mohou být zvýšeny.

- Příklady léčivých přípravků transportovaných OAT3 zahrnují ciprofloxacin, tenofovir, imipenem a cilastatin.

Obecné informace

Pokud se kvůli léčbě přípravkem PREVYMIS upraví dávkování současně podávaných léčivých přípravků, po dokončení léčby přípravkem PREVYMIS se musí dávkování opět upravit. Úprava dávkování může být rovněž potřebná při změně imunosupresiva.

Tabulka 1 uvádí přehled prokázaných nebo potenciálně klinicky významných lékových interakcí. Popsané lékové interakce jsou založeny na studiích provedených s přípravkem PREVYMIS nebo jde o predikované lékové interakce, které se u přípravku PREVYMIS mohou objevit (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Tento výčet není úplný.

Tabulka 1: Interakce a dávkovací doporučení pro jiné léčivé přípravky. Mějte prosím na paměti, že tabulka není rozsáhlá, ale poskytuje příklady klinicky relevantních interakcí. Viz také obecný text o lékových interakcích výše.**

Pokud není specifikováno jinak, studie interakcí byly provedeny s perorálním letermovirem bez cyklosporinu. Mějte prosím na paměti, že interakční potenciál a klinické důsledky se mohou měnit v závislosti na tom, zda se letermovir podává perorálně nebo i.v., a zda se současně podává cyklosporin. Při změně cesty podávání nebo změně imunosupresiva je nutno zrevidovat doporučení týkající se současného podávání.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Antibiotika		
nafcillin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Nafcillin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a nafcillinu není doporučeno.
Antimykotika		

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
flukonazol (400 mg jednorázová dávka)/letermovir (480 mg jednorázová dávka)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakce v ustáleném stavu nebyly studovány. Očekává se: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Úprava dávkování není nutná.
ittrakonazol (200 mg jednou denně p.o.)/letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↔ ittrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Úprava dávkování není nutná.
posakonazol‡ (300 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Úprava dávkování není nutná.
vorikonazol‡ (200 mg dvakrát denně)/ letermovir (480 mg denně)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukce CYP2C9/19)	Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se monitorování terapeutických hladin vorikonazolu, a to první 2 týdny po nasazení nebo vysazení letermoviru, i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva.
Antimykobakteriální látky		
rifabutin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Rifabutin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifabutinu není doporučeno.
rifampicin (600 mg jednorázová dávka p.o.)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	Vícenásobné dávky rifampicinu snižují plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifampicinu není doporučeno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
(600 mg jednorázová dávka IV)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	
(600 mg jednou denně p.o./ letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Součet inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp a indukce P-gp/UGT)	
(600 mg jednou denně p.o. (24 hodin po rifampicinu)) [§] / letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukce P-gp/UGT)	
Antipsychotika		
thioridazin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Thioridazin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a thioridazinu není doporučeno.
Antagonisté endotelinových receptorů		
bosentan	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Bosentan může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a bosentanu není doporučeno.
Antivirotika		
aciklovir [‡] (400 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Úprava dávkování není nutná.
valaciclovir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ valaciclovir	Úprava dávkování není nutná.
Rostlinné přípravky		
třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Třezalka tečkovaná může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a třezalky tečkované je kontraindikováno.
Přípravky k léčbě HIV		

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
efavirenz	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT) ↑ nebo ↓ efavirenz (inhibice nebo indukce CYP2B6)	Efavirenz může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a efavirenzu není doporučeno.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Tato antivirotika mohou snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS s těmito antivirotiky není doporučeno.
Inhibitory HMG-CoA reduktázy		
atorvastatin ‡ (20 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie. Dávka atorvastatinu nesmí při současném podávání s přípravkem PREVYMIS přesáhnout 20 mg denně [#] . I když to nebylo studováno, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , předpokládá se, že míra zvýšení plasmatických koncentrací atorvastatinu bude vyšší než při současném podávání s přípravkem PREVYMIS samotným. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, užívání atorvastatinu je kontraindikováno.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reduktázy (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir může podstatně zvyšovat plasmatické koncentrace těchto statinů. Současné podávání se samotným přípravkem PREVYMIS se nedoporučuje. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, podávání těchto statinů je kontraindikováno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
fluvastatin, pravastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reductázy (inhibice OATP1B1/3 a/nebo BCRP)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace statinů. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s těmito statiny, může být nutné snížit dávku statinu [#] . Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, pravastatin se nedoporučuje, zatímco u fluvastatinu může být nezbytné snížení dávky [#] . Je nutno pečlivě monitorovat nežádoucí účinky statinů, jako je myopatie.
Imunosupresiva		
cyklosporin (50 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ cyklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibice CYP3A)	Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , je nutno dávkování přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.2, a 5.1).
cyklosporin (200 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibice OATP1B1/3)	Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací cyklosporinu v plné krvi, přičemž dávku cyklosporinu je nutno odpovídajícím způsobem upravit [#] .
mykofenolát mofetil (1 g jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ kyselina mykofenolová AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Úprava dávkování není nutná.

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
sirolimus [‡] (2 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(inhibice CYP3A)</p> <p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir</p>	<p>Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrace sirolimu v plné krvi, přičemž dávku sirolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit[#].</p> <p>Při zahájení nebo ukončení současného podávání cyklosporinu s přípravkem PREVYMIS se doporučuje časté monitorování koncentrace sirolimu.</p> <p>Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, přečtěte si ohledně specifických dávkovacích doporučení při podávání sirolimu s cyklosporinem také souhrn údajů o přípravu s obsahem sirolimu.</p> <p>Při současném podávání přípravku PREVYMIS s cyklosporinem může být míra zvýšení koncentrace sirolimu vyšší než při podávání samotného přípravku PREVYMIS.</p>
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(inhibice CYP3A)</p>	<p>Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací takrolimu v plné krvi, přičemž dávku takrolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit[#].</p>
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (80 mg dvakrát denně)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
Perorální kontraceptiva		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) jednorázová dávka/ letermovir (480 mg denně)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	Úprava dávkování není nutná.
další systémově působící perorální kontracepční steroidy	riziko ↓ kontracepční steroidy	<p>Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace jiných kontracepčních steroidů, čímž ovlivní jejich účinnost.</p> <p>K zajištění odpovídajícího antikoncepčního účinku perorálního kontraceptiva je nutno volit přípravky obsahující EE a LNG.</p>

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Antidiabetika		
repaglinid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ nebo ↓ repaglinid (indukce CYP2C8, inhibice CYP2C8 a OATP1B)	Letermovir může zvyšovat nebo snižovat plasmatické koncentrace repaglinidu. (Čistý vliv není znám). Současné podávání se nedoporučuje. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , předpokládá se, že plasmatické koncentrace repaglinidu se v důsledku další inhibice OATP1B cyklosporinem zvýší. Současné podávání se nedoporučuje [#] .
glyburid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ glyburid (inhibice OATP1B1/3, inhibice CYP3A, indukce CYP2C9)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace glyburidu. V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru se doporučuje časté monitorování koncentrace glukózy. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , ohledně specifických dávkovacích doporučení si přečtěte souhrn údajů o přípravě s obsahem glyburidu.
Antiepileptika (viz také obecný text)		
karbamazepin, fenobarbital	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Karbamazepin nebo fenobarbital mohou snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a karbamazepinu nebo fenobarbitalu není doporučeno.
fenytoin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT) ↓ fenytoin (indukce CYP2C9/19)	Fenytoin může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace fenytoinu. Současné podávání přípravku PREVYMIS a fenytoinu není doporučeno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Perorální antikoagulancia		
warfarin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ warfarin (indukce CYP2C9)	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace warfarinu. Pokud se současně s přípravkem PREVYMIS podává warfarin, je nutno často kontrolovat INR - mezinárodní normalizovaný poměr [#] . V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva se doporučuje monitorování.
dabigatran	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ dabigatran (indukce intestinálního P-gp)	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace dabigatranu a může snižovat účinnost dabigatranu. Kvůli riziku snížené účinnosti dabigatranu je nutno se vyhnout současnému podávání dabigatranu. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , je dabigatran kontraindikován.
Sedativa		
midazolam (1 mg jednorázová dávka i.v.)/ letermovir (240 mg jednou denně p.o.) midazolam (2 mg jednorázová dávka p.o.) / letermovir (240 mg jednou denně p.o.)	↑ midazolam i.v.: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (inhibice CYP3A)	Během současného podávání přípravku PREVYMIS s midazolamem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu [#] . Zvýšení plasmatických koncentrací midazolamu může být větší, pokud se perorální midazolam podává s letermovirem v klinické dávce, než v hodnocené dávce.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Opioidní agonisté		
Příklady: alfentanil, fentanyl	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ opioidy metabolizované CYP3A (inhibice CYP3A)	Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s těmito léčivými přípravky. Může být potřeba upravit dávku opioidů metabolizovaných CYP3A [#] (viz bod 4.4). Monitorování se doporučuje také při změně cesty podávání. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem , může být vzestup plasmatických koncentrací opioidů metabolizovaných CYP3A větší. Při současném podávání přípravku PREVYMIS v kombinaci s cyklosporinem a alfentanilem nebo fentanylem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Viz příslušné souhrny údajů o přípravku (viz bod 4.4).
Antiarytmické léčivé přípravky		
amiodaron	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ amiodaron (primárně inhibice CYP3A a inhibice nebo indukce CYP2C8)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace amiodaronu. Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s amiodaronem. Pokud se amiodaron podává současně s přípravkem PREVYMIS, je nutno provádět pravidelné monitorování koncentrací amiodaronu [#] .
chinidin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ chinidin (inhibice CYP3A)	Letermovir může zvyšovat plasmatické koncentrace chinidinu. Při podávání přípravku PREVYMIS s chinidinem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování. Viz příslušný souhrn informací o přípravku [#] .
Kardiovaskulární léčivé přípravky		
digoxin [‡] (0,5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg dvakrát denně)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukce P-gp)	Úprava dávkování není nutná.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci [†] průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
Inhibitory protonové pumpy		
omeprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ omeprazol (indukce CYP2C19) Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace substrátů CYP2C19. Může být potřeba klinického monitorování a úprava dávky.
pantoprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ pantoprazol (pravděpodobně v důsledku indukce CYP2C19) Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plasmatické koncentrace substrátů CYP2C19. Může být potřebné klinické monitorování a úprava dávky.
Psychostimulancia		
modafinil	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)	Modafinil může snižovat plasmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a modafinilu není doporučeno.
<p>*Tato tabulka neposkytuje úplný výčet. [†] ↓ =snížení, ↑ =zvýšení ↔ =bez klinicky relevantní změny [‡] Jednostranná interakční studie hodnotící vliv letermoviru na současně podávaný léčivý přípravek. [§] Tato data ukazují efekt rifampicinu na letermovir 24 hodin po závěrečné dávce rifampicinu. [#] Viz příslušný souhrn údajů o přípravku.</p>		

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání letermoviru u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku PREVYMIS se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se letermovir vylučuje do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování letermoviru do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku PREVYMIS.

Fertilita

U potkanů nedošlo k žádným účinkům na samičí fertilitu. Ireverzibilní testikulární toxicita a poruchy fertility byly pozorovány u potkaních samců, nikoli však u myších či opičích samců.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem PREVYMIS byla u některých pacientů hlášena únava a vertigo, což může mít vliv na pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku PREVYMIS bylo založeno na klinickém hodnocení fáze 3 (P001) příjemců HSCT, kteří po dobu 14 týdnů po transplantaci dostávali přípravek PREVYMIS nebo placebo a po dobu 24 týdnů po transplantaci byli sledováni z hlediska bezpečnosti (viz bod 5.1).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u nejméně 1 % subjektů ve skupině léčené přípravkem PREVYMIS a s četností vyšší než u placebo byly: nauzea (7,2 %), průjem (2,4 %) a zvracení (1,9 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které vedly k vysazení přípravku PREVYMIS, byly nauzea (1,6 %), zvracení (0,8 %) a bolesti břicha (0,5 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny u pacientů užívajících přípravek PREVYMIS v klinických studiích. Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku PREVYMIS

Četnost	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Méně časté	snížení chuti k jídlu
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	dysguezie, bolest hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté	vertigo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea, průjem, zvracení
Méně časté	bolest břicha
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Méně časté	zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
<i>Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté	svalové spasmy
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté	zvýšení kreatininu v krvi
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Méně časté	únava, periferní edém

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravku PREVYMIS u lidí nejsou žádné zkušenosti. Během klinického hodnocení fáze 1 dostávalo 86 zdravých subjektů dávky přípravku PREVYMIS pohybující se od 720 mg/den do 1 440 mg/den až po dobu 14 dní. Profil nežádoucích účinků byl podobný profilu při klinické dávce 480 mg/den. Na předávkování přípravkem PREVYMIS není žádné specifické antidotum. Při předávkování se doporučuje pacienta sledovat na nežádoucí účinky a nasadit příslušnou symptomatickou léčbu.

Není známo, zda by dialýza vedla k významnému odstraňování přípravku PREVYMIS ze systémového oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiinfektiva pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AX18

Mechanismus účinku

Letermovir inhibuje DNA terminázový komplex CMV, který je potřebný ke štěpení a sbalení nově vytvořené virové DNA. Letermovir ovlivňuje tvorbu genomů o správné délce jednotek a interferuje se zráním virionu.

Antivirová aktivita

Medián EC₅₀ letermoviru proti souboru klinických izolátů CMV v modelu buněčné kultury infekce byl 2,1 nM (rozmezí = 0,7 nM až 6,1 nM, n=74).

Virová rezistence

V buněčné kultuře

CMV geny UL51, UL56 a UL89 kódují podjednotky CMV DNA terminázy. V buněčné kultuře byly potvrzeny mutace CMV se sníženou citlivostí na letermovir. Hodnoty EC₅₀ pro rekombinantní mutace CMV exprimující substituce na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) a pUL89 (N320H, D344E) byly 1,6- až <10násobně vyšší než hodnoty EC₅₀ u referenčního viru divokého typu; tyto substituce pravděpodobně nejsou klinicky relevantní. Hodnoty EC₅₀ u rekombinantních mutací CMV exprimujících pUL56 substituce N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S a R369T byly 10- až 9 300násobně vyšší než hodnoty EC₅₀ u referenčního viru divokého typu; některé tyto substituce byly pozorovány u pacientů, u kterých došlo v klinických studiích k selhání profylaxe (viz níže).

V klinických studiích

V klinické studii fáze 2b hodnotící dávky letermoviru 60, 120 nebo 240 mg/den nebo placebo po dobu až 84 dní u 131 příjemců HSCT byla provedena sekvenční DNA analýza vybraných oblastí genu UL56 (aminokyseliny 231 až 369), a to na vzorcích získaných od 12 subjektů léčených letermovirem, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. Jeden subjekt (který dostával 60 mg/den) měl genotypovou variantu (GV) rezistentní na letermovir (V236M).

V klinickém hodnocení fáze 3 (P001) byla provedena sekvenční DNA analýza všech kódových oblastí genů UL56 a UL89, a to na vzorcích získaných od 40 subjektů léčených letermovirem, v populaci FAS, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. U dvou subjektů byla zjištěna genotypová varianta (GV) rezistentní na letermovir, u obou se substitucí na pUL56. Jeden subjekt měl substituci V236M a další subjekt měl substituci E237G. Jeden další subjekt, který měl detekovatelnou DNA CMV ve výchozím stavu (a proto nebyl v populaci FAS), měl substituce pUL56, C325W a R369T detekované po ukončení používání letermoviru.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence s léčivými přípravky, které mají jiný mechanismus účinku, není pravděpodobná. Letermovir je plně aktivní proti virovým populacím se substitucemi poskytujícími rezistenci vůči inhibitorům CMV DNA polymerázy (ganciklovir, cidofovir a foskarnet). Skupina rekombinantních kmenů CMV se substitucemi spojenými s rezistencí na letermovir byla plně citlivá na cidofovir, foskarnet a ganciklovir s výjimkou rekombinantního kmene s pUL56 E237G substitucí, která je spojená s 2,1násobnou redukcí citlivosti na ganciklovir ve srovnání s divokým kmenem.

Elektrofyzologie srdce

V randomizované, jednodávkové, placebem a aktivním komparátorem kontrolované (moxifloxacin 400 mg p.o.) zkřížené důkladné studii QT provedené ve 4 obdobích u 38 zdravých subjektů byly hodnoceny účinky letermoviru na interval QTc v dávkách až 960 mg podávaných i.v. Letermovir po dávce 960 mg i.v. s plasmatickými koncentracemi přibližně dvojnásobně vyššími než po dávce 480 mg i.v. neprodlužuje klinicky významnou měrou interval QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí příjemci transplantátu alogenních krvetvorných kmenových buněk séropozitivní na CMV [R+]
K vyhodnocení profylaxe pomocí letermoviru jako preventivní strategie při infekci nebo onemocnění CMV byla účinnost letermoviru hodnocena v multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (P001) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSC). Subjekty byly randomizovány

(2:1) do skupiny léčené buď letermovirem v dávce 480 mg jednou denně, upravené na 240 mg, pokud se současně podával cyklosporin, nebo placebem. Randomizace byla stratifikována podle pracoviště a rizika (vysoké vs. nízké) reaktivace CMV v době vstupu do studie. Letermovir byl nasazen po transplantaci HSC (0. až 28. den po transplantaci) a byl dále podáván až do 14. týdne po transplantaci. Letermovir byl podáván buď perorálně, nebo intravenózně; dávka letermoviru byla stejná bez ohledu na cestu podání. Subjekty byly sledovány do 24. týdne po transplantaci s ohledem na primární kritérium hodnocení účinnosti s pokračujícím následným pozorováním do 48. týdne po transplantaci.

CMV DNA byla u subjektů monitorována každý týden do 14. týdne po transplantaci a poté jednou za 14 dní do 24. týdne po transplantaci, přičemž pokud byla hladina CMV DNA v krvi považována za klinicky významnou, zahájila se standardní preemptivní léčba CMV. Subjekty byly pozorovány do 48. týdne po transplantaci.

Z 565 léčených subjektů dostalo 373 subjektů letermovir (včetně 99 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku i.v.) a 192 dostalo placebo (včetně 48 subjektů, které dostaly nejméně jednu dávku i.v.). Medián doby do nasazení letermoviru byl 9 dní po transplantaci. Třicet sedm procent (37 %) subjektů mělo při vstupu do studie štěp příhojen (engraftment). Medián věku byl 54 let (rozmezí: 18 až 78 let); 56 (15,0 %) subjektů bylo ve věku 65 let nebo starší; 58 % byli muži; 82 % byli běloši; 10 % byli Asiaté; 2 % byli černoši a 7 % byli Hispánci. Při vstupu do studie dostávalo 50 % subjektů myeloablativní režim, 52 % dostávalo cyklosporin a 42 % dostávalo takrolimus. Nejčastějším primárním důvodem transplantace byla akutní myeloidní leukémie (38 %), myeloblastický syndrom (15 %) a lymfom (13 %). Dvanáct procent (12 %) subjektů bylo při vstupu pozitivních na CMV DNA.

Při vstupu do studie mělo 31 % subjektů vysoké riziko reaktivace, jak je definováno podle jednoho nebo více z následujících kritérií: dárce příbuzný s ohledem na hlavní histokompatibilní komplex (HLA) (sourozenec) s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících tří lokusů HLA-genu: HLA-A, -B nebo -DR; haploidentický dárce; nepříbuzný dárce s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících čtyř lokusů genu HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použití pupečnickové krve jako zdroje kmenových buněk; podávání štěpů *ex vivo* zbavených T-buněk; reakce štěpu proti hostiteli (Graft-Versus-Host Disease - GVHD) stupně 2 nebo vyššího vyžadující systémové podávání kortikosteroidů.

Primární cílový parametr bezpečnosti

Primární cílový parametr bezpečnosti pro klinicky významnou infekci CMV bylo ve studii P001 definováno jako výskyt hladiny CMV DNA v krvi, která vyžadovala preemptivní léčbu CMV, nebo výskyt onemocnění konečného orgánu vyvolaného CMV. Byl použit přístup, kdy subjekt, který studii nedokončil, se považoval za subjekt, u kterého nebylo dosaženo úspěchu (Non-Completer=Failure - NC=F), kde subjekty, které ze studie vystoupily před 24. týdnem po transplantaci nebo u kterých ve 24. týdně po transplantaci chyběl výsledek, byly počítány jako subjekty, u kterých nebylo dosaženo úspěchu.

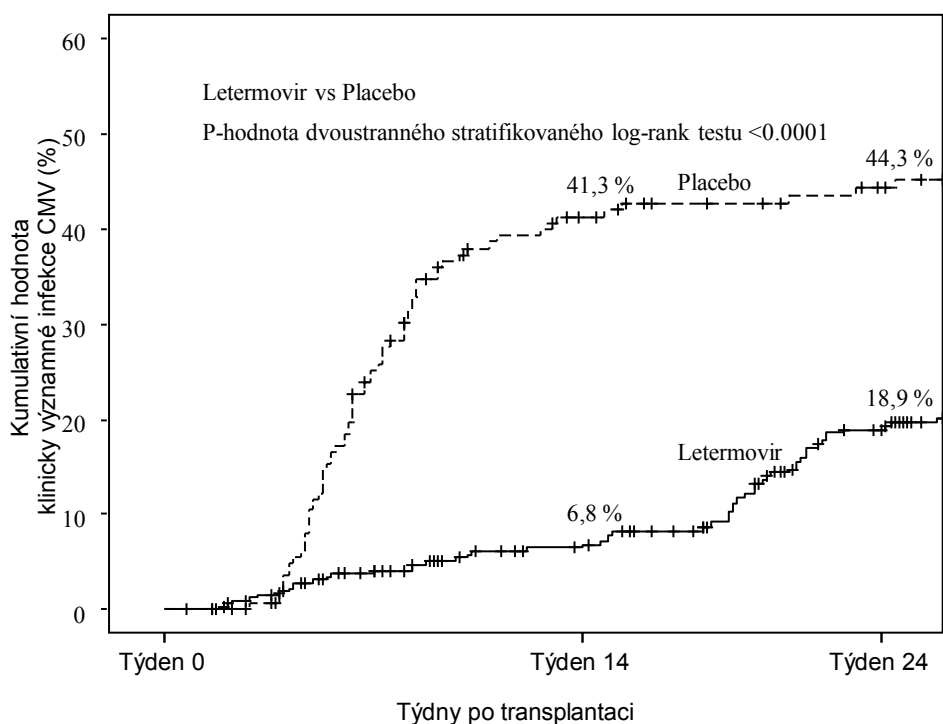
V analýze endpointu vykázal letermovir vyšší účinnost než placebo, jak je uvedeno v tabulce 3. Odhadovaný rozdíl v léčbě -23,5 % byl statisticky významný (jednostranná hodnota $p < 0,0001$).

Tabulka 3: P001: Výsledky popisující účinnost u příjemců HSCT (přístup NC=F, populace FAS)

Parametr	Letermovir (n=325) n (%)	Placebo (n=170) n (%)
Primární kritérium účinnosti (Podíl subjektů, u kterých nebyla profylaxe ke 24. týdnu úspěšná)	122 (37,5)	103 (60,6)
Důvody neúspěchu [†]		
Klinicky významná infekce CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
Hladiny CMV DNA v krvi vyžadující preemptivní léčbu CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Onemocnění koncového orgánu vyvolané CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Studii nedokončil	56 (17,2)	27 (15,9)
Chybí výsledek	9 (2,8)	5 (2,9)
Rozdíl v léčbě upravený podle vrstvy (letermovir-placebo) [§]		
Rozdíl (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Hodnota p	<0,0001	
[†] Kategorie neúspěchu se navzájem vylučují a jsou založeny na hierarchii kategorií v uvedeném pořadí. [§] 95% intervaly spolehlivosti a hodnota p pro rozdíly v léčbě v procentech odpovědi byly vypočítány pomocí Mantel-Haenszelovy metody upravené podle vrstvy při rozdílu váženém pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku na léčebnou větev u každé vrstvy (vysoké nebo nízké riziko). K prohlášení statistické významnosti byla použita jednostranná hodnota $p \leq 0,0249$. FAS=Full analysis set; FAS zahrnuje randomizované subjekty, které dostaly nejméně jednu dávku hodnoceného léčiva, přičemž vylučuje subjekty, které měly při vstupu detekovatelnou CMV DNA. Přístup k zacházení s chybějícími hodnotami: přístup, kdy subjekt, který studii nedokončil, se považoval za subjekt, u kterého nebylo dosaženo úspěchu (Non-Completer=Failure - NC=F). Při přístupu NC=F byl neúspěch definován jako všechny subjekty s klinicky významnou infekcí CMV nebo které studii předčasně ukončily nebo u kterých při návštěvě ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek. n = počet subjektů v každé léčebné skupině. n (%) = počet (procento) subjektů v každé podkategorii. Poznámka: podíl subjektů, které měly 1. den detekovatelnou CMV DNA, u kterých se do 24. týdne po transplantaci vyvinula klinicky významná CMV infekce, byl ve skupině léčené letermovirem 64,6 % (31/48) v porovnání s 90,9 % (20/22) ve skupině léčené placebem. Odhadovaný rozdíl (95% interval spolehlivosti pro rozdíl) byl -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), s nominální jednostrannou hodnotou $p < 0,0048$.		

Faktory spojené s hladinou CMV DNA v krvi po 14. týdnu po transplantaci u subjektů léčených letermovirem zahrnovaly vysoké výchozí riziko reaktivace CMV, GVHD podávání kortikosteroidů a CMV negativní sérostatus u dárce.

Obrázek 1: P001: Kaplan-Meierova křivka doby do zahájení preemptivní léčby CMV nebo do nástupu onemocnění koncového orgánu vyvolaného CMV do 24. týdne po transplantaci u příjemců HSCT (populace FAS)

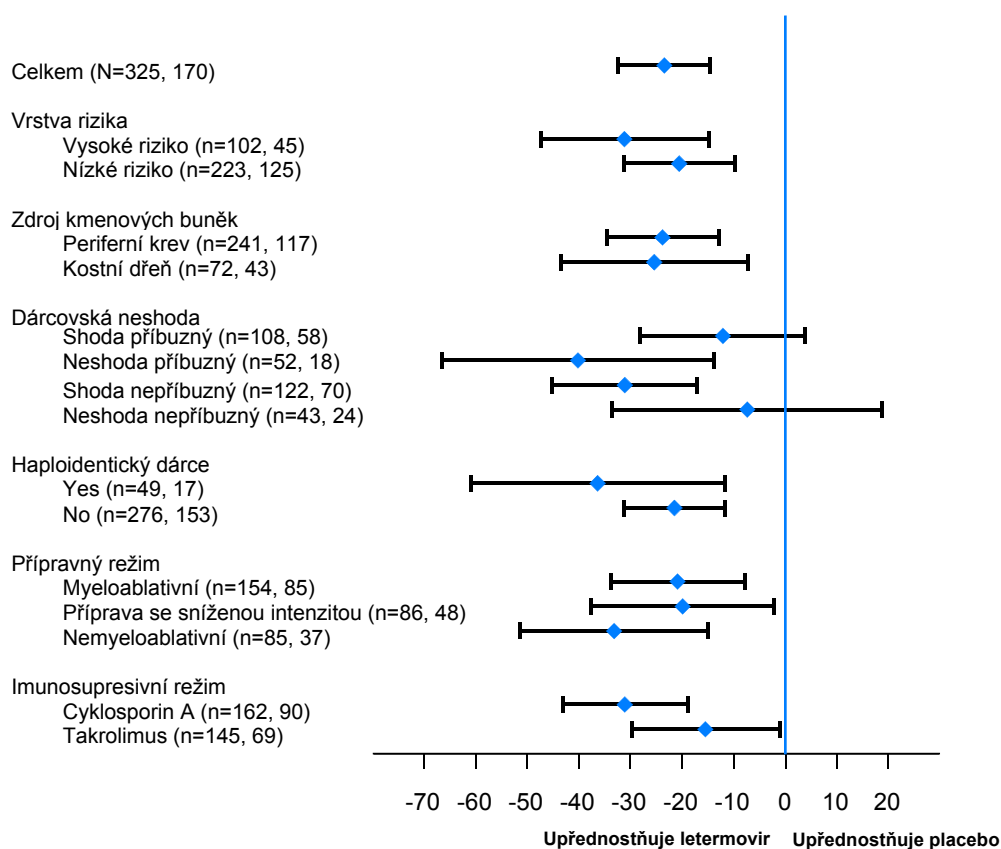


Počet rizikových osob				
—	Letermovir	325	270	212
- -	Placebo	170	85	70

V incidenci přihojení ani v době do přihojení štěpu nebyl mezi skupinami léčenými přípravkem PREVYMIS a placebem žádný rozdíl.

Účinnost byla ve všech skupinách konzistentně vyšší při použití letermoviru, včetně skupin s nízkým a vysokým rizikem reaktivace CMV, při všech přípravných režimech a při všech současných imunosupresivních režimech (viz obrázek 2).

Obrázek 2: P001: Forestova křivka podílu subjektů, které do 24. týdne po transplantaci zahájily preemptivní léčbu CMV nebo měly onemocnění koncového orgánu vyvolané CMV podle vybraných podskupin (přístup NC=F, populace FAS)



Rozdíl letermovir - placebo (%) a 95% CI

NC=F, Non-Completer=Failure. Při přístupu NC=F byly subjekty, které studii ukončily před 24. týdnem po transplantaci nebo u kterých ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek, počítány jako subjekty, u kterých nebylo dosaženo úspěchu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem PREVYMIS u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při profylaxi CMV infekce (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika letermoviru byla charakterizována po perorálním a intravenózním podání zdravým subjektům a příjemcům HSCT. Expozice letermoviru se zvyšovala více než na dávce závislým způsobem při perorálním i intravenózním podání. Pravděpodobným mechanismem je saturace/autoinhibice OATP1B1/3.

U zdravých subjektů byly při perorálním podávání letermoviru 480 mg jednou denně geometrické průměrné hodnoty AUC a C_{max} v rovnovážném stavu 71 500 ng•hod/ml, respektive 13 000 ng/ml.

Letermovir dosáhl rovnovážného stavu za 9 až 10 dní s akumulacním poměrem 1,2 ohledně AUC a 1,0 ohledně C_{max} .

U příjemců HSCT byla AUC letermoviru odhadnuta z údajů ze studie fáze 3 za pomoci populačních farmakokinetických analýz (viz tabulka 4). Rozdíly v expozicích mezi léčebnými režimy nejsou klinicky významné; účinnost byla konzistentní v celém rozmezí expozic pozorovaných ve studii P001.

Tabulka 4: Hodnoty AUC letermoviru (ng•hod/ml) u příjemců HSCT

Léčebný režim	Medián (90% predikční interval)*
480 mg perorálně, bez cyklosporinu	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenózně, bez cyklosporinu	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg perorálně, s cyklosporinem	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenózně, s cyklosporinem	70 300 (46 200, 106 000)

* Populační post-hoc predikce z populační analýzy farmakokinetiky s využitím údajů ze studie fáze 3

Absorpce

Letermovir byl rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu (T_{max}) 1,5 až 3,0 hodiny a nastává dvoufázový pokles koncentrace. U příjemců HSCT byla při podávání 480 mg letermoviru perorálně jednou denně bez cyklosporinu biologická dostupnost letermoviru odhadnuta na přibližně 35 %. Interindividuální variabilita biologické dostupnosti byla odhadnuta na přibližně 37 %.

Vliv cyklosporinu

U příjemců HSCT se při současném podávání cyklosporinu zvyšovaly plazmatické koncentrace letermoviru v důsledku inhibice OATP1B. Biologická dostupnost letermoviru byla odhadnuta na přibližně 85 %, pokud se pacientům podávalo 240 mg letermoviru perorálně jednou denně s cyklosporinem.

Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, je doporučená dávka letermoviru 240 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Vliv potravy

U zdravých subjektů nemělo perorální podání jedné 480mg dávky letermoviru se standardním vysoce tučným a vysokokalorickým jídlem žádný vliv na celkovou expozici (AUC) a vedlo k přibližně 30% zvýšení maximálních hladin (C_{max}) letermoviru. Letermovir lze perorálně podávat s jídlem nebo bez jídla, jak tomu bylo v klinických studiích (viz bod 4.2).

Distribuce

Na základě populačních farmakokinetických analýz se po intravenózním podání příjemcům HSCT průměrná hodnota distribučního objemu v rovnovážném stavu odhaduje na 45,5 litru.

Letermovir je *in vitro* rozsáhle vázán (98,2 %) na proteiny lidské plasmy, a to nezávisle na hodnoceném koncentračním rozmezí (3 mg/l až 100 mg/l). Jistá saturace byla pozorována při nižších koncentracích. Při hodnocení *in vitro* je poměr letermoviru mezi krví a plasmou 0,56 a není závislý na koncentračním rozmezí (0,1 až 10 mg/l).

V předklinických studiích distribuce se letermovir distribuoval do orgánů a tkání, kdy nejvyšší koncentrace byly pozorovány v gastrointestinálním traktu, žlučovodu a játrech a s nízkými koncentracemi v mozku.

Biotransformace

Většinu látek v plasmě, které nějak souvisejí s letermovirem v plasmě tvoří nezměněná mateřská látka (96,6 %). V plasmě nebyly detekovány žádné významné metabolity. Letermovir se částečně eliminuje glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1/1A3.

Eliminace

U zdravých subjektů je při intravenózní dávce letermoviru 480 mg průměrná hodnota zdánlivého eliminačního poločasu přibližně 12 hodin. Hlavní eliminační cestou letermoviru je vylučování do žluči i přímá glukuronidace. Tento proces zahrnuje transportéry jaterního vychytávání OATP1B1 a 3, následované glukuronidací katalyzovanou UGT1A1/3.

Na základě populační farmakokinetické analýzy je u příjemců HSCT po intravenózním podání 480 mg zdánlivá clearance letermoviru v rovnovážném stavu odhadována na 4,84 l/hod. Interindividuální variabilita clearance se odhaduje na 24,6 %.

Exkrece

Po perorálním podání radioaktivně značeného letermoviru bylo 93,3 % radioaktivity zjištěno ve stolici. Většina letermoviru byla vyloučena žlučí jako nezměněná mateřská látka s menším množstvím (6 % dávky) acylglukuronidového metabolitu ve stolici. Acyl-glukuronid je ve stolici nestabilní. Vylučování letermoviru do moči bylo zanedbatelné (<2 % dávky).

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce jater

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně závažnou (Child-Pughova třída B [CP-B], skóre 7-9) a závažnou (Child-Pughova třída C [CP-C], skóre 10 - 15) poruchou funkce jater přibližně 81 % a 4krát vyšší. Změny expozice letermoviru u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater nejsou klinicky relevantní.

Výrazné vzestupy expozice volného letermoviru se předpokládají u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně těžkou (eGFR 31,0 až 56,8 ml/min/1,73m²) a těžkou (eGFR 11,9 až 28,1 ml/min/1,73m²) poruchou funkce ledvin o přibližně 115, respektive 81 % vyšší. Tyto změny expozice letermoviru v důsledku středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin se nepovažují za klinicky relevantní. Subjekty s onemocněním ledvin v konečném stádiu studovány nebyly.

Tělesná hmotnost

Na základě populačních farmakokinetických analýz se odhaduje, že v porovnání se subjekty vážícími 67 kg je u subjektů vážících 80 až 100 kg AUC letermoviru o 18,7 % nižší. Tento rozdíl není klinicky relevantní.

Rasa

Na základě populačních farmakokinetických analýz se odhaduje, že AUC letermoviru je v porovnání s bělochy u Asiatů o 33,2 % vyšší. Tato změna není klinicky relevantní.

Pohlaví

Na základě populačních farmakokinetických analýz není v porovnání s muži u žen ve farmakokinetice letermoviru žádný rozdíl.

Starší osoby

Na základě populačních farmakokinetických analýz nemá věk na farmakokinetiku letermoviru žádný vliv. Na základě věku není nutná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Ireverzibilní testikulární toxicita byla zaznamenána pouze u potkanů při systémových expozicích

(AUC) ≥ 3 násobných oproti expozicím u lidí při doporučené humánní dávce. Tato toxicita se vyznačovala degenerací seminiferózních tubulů a oligospermii a zbytky buněk v nadvarlatech se sníženou hmotností varlat a nadvarlat. Při expozicích (AUC) podobných expozicím u lidí při doporučené humánní dávce nebyla testikulární toxicita u potkanů pozorována. Testikulární toxicita nebyla pozorována u myši ani opic při nejvyšších testovaných dávkách při expozicích až 4násobných, respektive 2násobných v porovnání s expozicemi u lidí při doporučené humánní dávce. Význam pro lidi není znám.

Je známo, že hydroxypropylbetadex může u potkanů vyvolat vakuolizaci ledvin, pokud se podává intravenózně v dávkách vyšších než 50 mg/kg/den. Vakuolizace byla zaznamenána v ledvinách potkanů, kterým se intravenózně podával letermovir formulovaný s 1500 mg/kg/den cyklodextrinovou pomocnou látkou hydroxypropylbetadex.

Karcinogeneze

Studie karcinogenity nebyly s letermovirem provedeny.

Mutagenese

Letermovir nebyl genotoxický v řadě testů *in vitro* nebo *in vivo*, včetně testů mikrobiální mutagenese, chromozomální aberace v ovariálních buňkách křečička čínského a u testů mikrojádra u myši *in vivo*.

Reprodukce

Fertilita

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů nebyly pozorovány žádné účinky letermoviru na samičí fertilitu. U potkaních samců byla při systémových expozicích ≥ 3 násobně překračujících AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorována snížená koncentrace spermií, snížená motilita spermií a snížená plodnost (viz Obecná toxicita).

U opic, kterým se podával letermovir, nebyly na základě histopatologického vyšetření, měření velikosti varlat, analýzy hormonů v krvi (folikuly stimulující hormon, inhibin B a testosteron) a vyšetření spermatu (počty, motilita a morfologie spermií) při systémových expozicích přibližně 2násobných oproti AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorovány žádné důkazy testikulární toxicity.

Vývoj

U potkanů byla při dávce 250 mg/kg/den (přibližně 11násobek AUC při doporučené humánní dávce) zaznamenána toxicita pro matku (včetně sníženého přibývání na váze); u potomstva byla pozorována snížená hmotnost plodu s opožděnou osifikací, mírně edematózní plody a zvýšená incidence zkrácené pupečnickové šňůry a variací a malformací obratlů, žeber a pánve. Při dávce 50 mg/kg/den (přibližně 2,5násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyly žádné účinky na matku ani žádné účinky na vývoj zaznamenány.

U králíků byla mateřská toxicita (včetně mortality a zmetání) zaznamenána při dávce 225 mg/kg/den (přibližně 2násobek AUC při doporučené humánní dávce); u potomstva byla pozorována zvýšená incidence malformací a variací obratlů a žeber.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje se letermovir podával perorálně březím potkanům. Ani při nejvyšších testovaných expozicích (2násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyla žádná vývojová toxicita pozorována.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex (cyklodextrin)
Chlorid sodný

Hydroxid sodný (E524)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nekompatibilní léčivé přípravky

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je fyzikálně nekompatibilní s amiodaron-hydrochloridem, amfotericinem B (lipozomálním), aztreonamem, monohydrátem cefepim-hydrochloridu, ciprofloxacinem, cyklosporinem, hydrochloridem diltiazemu, filgrastinem, gentamicin-sulfátem, levofloxacinem, linezolidem, lorazepamem, hydrochloridem midazolamu, hydrochloridem mofetil-mykofenolátu, ondansetronem, palonosetronem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Nekompatibilní intravenózní vaky a infuzní sady

Přípravek PREVYMIS, koncentrát pro infuzní roztok není kompatibilní s diethylhexyl-ftalátovými (DEHP) plastifikátory a s intravenózními sadami obsahujícími polyuretan.

Tento léčivý přípravek nesmí být používán s jinými intravenózními vaky a infuzními soupravami, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 30 měsíců
Po otevření: použijte okamžitě

Uchovávání naředěného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a na dobu 48 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička typu I (30 ml) z čirého skla s 20mm fluorem potaženou chlorobutylovou zátkou s hliníkovým odtrhovacím uzávěrem obsahující 12 ml (středně zelený uzávěr) nebo 24 ml (tmavě modrý uzávěr) roztoku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze k jednorázovému použití.

Příprava

Pokyny pro přípravu a podání jsou pro každou dávku stejné.

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok musí být před intravenózním podáním naředěn.

Před ředěním zkontrolujte obsah injekční lahvičky, s ohledem na změnu barvy nebo obsah pevných částic. Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý roztok a může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic. Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok kalný, zbarven nebo obsahuje látky jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic.

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok nepoužívejte s i.v. vaky a infuzními sety obsahujícími polyuretanový nebo diethylhexyl-ftalátový (DEHP) plastifikátor. Materiály neobsahující ftaláty neobsahují ani DEHP.

Netřeste s injekční lahvičkou přípravku PREVYMIS.

Přidejte jednu jednorázovou injekční lahvičku (12 ml (240mg dávka) nebo 24 ml (480mg dávka)) přípravku PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok do 250ml předplněného i.v. vaku obsahujícího buď 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy a naředěný roztok promíchejte šetrným obracením. Netřeste s ním.

Po naředění je roztok přípravku PREVYMIS čirý a barevné rozpětí se pohybuje od bezbarvé až po žluté. Variace barvy v tomto rozmezí neovlivňují kvalitu výrobku. Naředěný roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován na přítomnost částic a změny barvy. Naředěný roztok zlikvidujte, pokud je kalný, zbarven nebo obsahuje látky jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic. Pokud je obsah injekční lahvičky přidán do 250ml intravenózního vaku, výsledná koncentrace letermoviru je 0,9 mg/ml (pro dávku 240 mg) a 1,8 mg/ml (pro dávku 480 mg).

Podávání

Viz bod 4.2.

Naředěný roztok přípravku PREVYMIS musí být podáván pomocí sterilního polyethersulfonového (PES) in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.

Kompatibilní intravenózní roztoky a jiné léčivé přípravky

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy.

Přípravek PREVYMIS nemá být podáván stejným intravenózním katetrem (nebo kanylou) společně s jinými léčivými přípravky a kombinacemi ředidel kromě těch, které jsou uvedeny níže.

Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky připraveny* v 0,9% chloridu sodném

- | | |
|---|-------------------|
| • sodná sůl ampicilinu | • flukonazol |
| • sodná sůl ampicilinu/sodná sůl sulbaktamu | • humánní inzulin |
| • imunoglobulin proti buňkám brzlíku koňského | • síran hořečnatý |
| • kaspofungin | • methotrexát |
| • daptomycin | • mikafungin |
| • fentanylcitrát | |

*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky připraveny* v 5% glukóze

- amfotericin B (lipidový komplex)[†]
- anidulafungin
- sodná sůl cefazolinu
- ceftarolin
- disodná sůl ceftriaxonu
- doripenem
- famotidin
- kyselina listová
- sodná sůl gancikloviru
- natrium-hydrokortison-sukcinát
- pentahydrát morfin-sulfátu
- monohydrát norepinefrin-tartarátu
- sodná sůl pantoprazolu
- chlorid draselný
- hydrogenfosforečnan draselný
- takrolimus
- telavancin
- tigecyklin

*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

[†]Amfotericin B (lipidový komplex) je kompatibilní s přípravkem PREVYMIS. Avšak amfotericin B (lipozomální) je nekompatibilní (viz bod 6.2).

Kompatibilní intravenózní vaky a infúzní sady

Přípravek PREVYMIS je kompatibilní s následujícími intravenózními vaky a materiály pro infúzní sady. Všechny intravenózní vaky nebo materiály s infúzní sadou, které nejsou uvedeny níže, nemají být používány.

Materiály intravenózního vaku

Polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetát (EVA) a polyolefin (polypropylen a polyethylen)

Materiály pro infúzní sady

PVC, polyethylen (PE), polybutadien (PBD), silikonový kaučuk (SR), styrenbutadienový kopolymer (SBC), kopolymer styren-butadien-styren (SBS), polystyren (PS)

Plastifikátory

Tris (2-ethylhexyl) trimelitát (TOTM), butylbenzylftalát (BBP)

Katetry

Radiokontrastní polyuretan

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1245/003
EU/1/17/1245/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobceů odpovědných za propouštění šarží

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem optimalizace úrovně zajištění sterility (SAL) výrobního procesu by držitel rozhodnutí o registraci měl provádět opatření uvedená v Protokolu o schválení změny (PACMP), který byl dohodnut se CHMP, týkající se vývoje, validace a zavedení terminální sterilizace.	31. května 2021 (PACMP krok 2)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 240mg potahované tablety

• NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg potahované tablety
letermovirus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje letermovirus 240 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety se polykají celé společně s vodou.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1245/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

prevymis 240 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

Blistr pro 240mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg tablety
letermovirus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 480mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 480 mg potahované tablety
letermovirus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje letermovirus 480 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tablety se polykají celé společně s vodou.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1245/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

prevymis 480 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

Blistr pro 480mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 480 mg tablety
letermovirus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 240mg koncentrát pro infuzní roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok
letermovirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 12ml injekční lahvička obsahuje letermovirum 240 mg.
Jeden ml obsahuje letermovirum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík a cyklodextrin.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění, **musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.**
Jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1245/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky pro 240mg koncentrát pro infuzní roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PREVYMIS 240 mg sterilní koncentrát
letermovirus
i.v., **musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.**

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MSD

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 480mg koncentrát pro infuzní roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok
letermovirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24ml injekční lahvička obsahuje letermovirum 480 mg.
Jeden ml obsahuje letermovirum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík a cyklodextrin.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění, **musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.**
Jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1245/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky pro 480mg koncentrát pro infuzní roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PREVYMIS 480 mg sterilní koncentrát
letermovirus
i.v., **musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.**

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MSD

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

PREVYMIS 240 mg potahované tablety PREVYMIS 480 mg potahované tablety letermovirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREVYMIS užívat
3. Jak se přípravek PREVYMIS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá

Přípravek PREVYMIS je protivirový lék na lékařský předpis, který obsahuje léčivou látku letermovir.

Přípravek PREVYMIS je lék pro dospělé, kterým byla nedávno transplantována kostní dřeň. Tento lék pomáhá zabránit onemocnění způsobenému CMV („cytomegalovirem“).

CMV je virus, který má mnoho lidí, aniž by o tom věděli. Obvykle CMV jen přetrvává v těle a neškodí jim. Pokud se však Váš imunitní systém po transplantaci kostní dřeně oslabí, můžete být onemocněním vyvolaným CMV silně ohrožen(a).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREVYMIS užívat

Neužívejte přípravek PREVYMIS, jestliže:

- jste alergický(á) na letermovir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- užíváte některý z těchto léků:
 - pimozid – používá se na Touretteův syndrom
 - námelové alkaloidy (jako je ergotamin a dihydroergotamin) – používají se na migrenózní bolesti hlavy.
- užíváte následující rostlinný přípravek:
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Přípravek PREVYMIS neužívejte, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek PREVYMIS užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud užíváte přípravek PREVYMIS s cyklosporinem, neužívejte následující léčivé přípravky:

- dabigatran – používá se proti krevním sraženinám
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – na vysoký cholesterol

Upozornění a opatření

Pokud rovněž užíváte lék na vysoký cholesterol (viz seznam léků v části „Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS“ dále), musíte ihned informovat svého lékaře, pokud budete mít nevysvětlitelné bolesti svalů, zejména pokud Vám nebude dobře nebo budete mít horečku. Poté bude možná potřeba změnit lék nebo dávku. Další informace naleznete v příbalové informaci pro další lék.

Ke sledování následujících léčivých přípravků mohou být potřebné další krevní testy:

- cyklosporin, takrolimus, sirolimus
- vorikonazol

Děti a dospívající

Přípravek PREVYMIS není určen dětem a dospívajícím mladším 18 let. To proto, že přípravek PREVYMIS nebyl u této věkové skupiny hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek PREVYMIS může ovlivnit způsob, jakým jiné léky fungují a jiné léky mohou ovlivnit fungování přípravku PREVYMIS. Váš lékař nebo lékárník Vám sdělí, zda je pro Vás bezpečné přípravek PREVYMIS užívat s jinými léky.

Existují jisté léky, které s přípravkem PREVYMIS **užívat nesmíte**. Viz seznam pod nadpisem „Neužívejte přípravek PREVYMIS, pokud užíváte některý z těchto léků“.

Informujte také svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Důvodem je, že lékař může změnit Vaše léky nebo změnit jejich dávku:

- alfentanil – na silné bolesti
- fentanyl – na silné bolesti
- chinidin – na abnormální srdeční rytmus
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus – používají se k zabránění odmítnutí transplantátu
- vorikonazol – na plíšňové infekce
- statiny, jako je atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – na vysoký cholesterol
- glyburid, repaglinid – na vysoký krevní cukr
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – na epileptické záchvaty (křeče)
- dabigatran, warfarin – používají se k ředění krve nebo na krevní sraženiny
- midazolam – používá se jako sedativum
- amiodaron – používá se k nápravě nepravidelného srdečního rytmu
- perorální (podávané ústy) antikoncepční steroidy – k zabránění otěhotnění
- omeprazol, pantoprazol – na žaludeční vředy a jiné žaludeční problémy
- nafcillin – na bakteriální infekce
- rifabutin, rifampicin – na mykobakteriální infekce
- thioridazin – na psychiatrické poruchy
- bosentan – na vysoký krevní tlak v plicních cévách
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – na HIV
- modafinil – k léčbě nadměrné denní spavosti

O seznam léků, které se mohou navzájem ovlivňovat s přípravkem PREVYMIS, můžete požádat svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek PREVYMIS se v těhotenství nedoporučuje. To proto, že nebyl v těhotenství studován a není známo, zda přípravek PREVYMIS nemůže Vaše dítě v době těhotenství poškodit.

Kojení

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, informujte před tím, než začnete tento lék užívat, svého lékaře. Kojení se při užívání přípravku PREVYMIS nedoporučuje. To proto, že není známo, zda se přípravek PREVYMIS nedostává do mateřského mléka a zda se tak nedostane k Vašemu dítěti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky uvedený dále). Někteří pacienti během léčby přípravkem PREVYMIS hlásili únavu (silný pocit únavy) nebo vertigo (pocit, že se točíte). Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, neříd'te dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

Přípravek PREVYMIS obsahuje laktózu

Přípravek PREVYMIS obsahuje monohydrát laktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se před tím, než začnete tento léčivý přípravek užívat, na svého lékaře.

Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

3. Jak se přípravek PREVYMIS užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

Doporučená dávka přípravku PREVYMIS je jedna 480mg tableta jednou denně. Pokud rovněž užíváte cyklosporin, lékař Vám sníží dávku přípravku PREVYMIS na jednu 240mg tabletu jednou denně.

- Přípravek PREVYMIS užívejte každý den ve stejnou dobu.
- Užívejte jej s jídlem nebo bez jídla.

Jak se přípravek užívá

- Tablety polykejte celé společně s vodou. Tabletou nerozlamujte, nedrťte ani ji nežvýkejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREVYMIS, než jste měl(a)

Jestli že jste užil(a) více přípravku PREVYMIS, než jste měl(a), ihned se obraťte na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREVYMIS

Je velmi důležité, abyste dávky přípravku PREVYMIS nezapomínal(a) ani nevynechával(a).

- Pokud na dávku zapomenete, užíjte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud však již téměř nastal čas na další dávku, opomenutou dávku vynechejte. Další dávku užívejte v obvyklou dobu.
- Neužívejte dvě dávky přípravku PREVYMIS současně, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Pokud si nejste jistý(á) tím, co máte dělat, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Přípravek PREVYMIS nepřestávejte užívat

Přípravek PREVYMIS nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem. Nepřipusťte, aby Vám přípravek PREVYMIS došel. Tím se léku poskytne nejlepší možnost, aby Vás ochránil před onemocněním vyvolaným CMV poté, co Vám bude transplantována kostí dřeň.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- alergická reakce (hypersenzitivita) – známky mohou zahrnovat sípání, dýchací obtíže, vyrážku nebo kopřivku, svědění, otok.
- ztráta chuti k jídlu
- změny vnímání chutí
- bolest hlavy
- pocit, že se točíte (vertigo - závrať)
- bolest břicha
- abnormality v laboratorních testech jaterních funkcí
- svalové křeče
- vysoký kreatinin v krvi – prokáže se v krevních testech
- silný pocit únavy
- otok rukou nebo nohou

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na papírové krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREVYMIS obsahuje

Léčivou látkou je letermovirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje letermovirum 240 mg nebo 480 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E460), sodná sůl kroskarmelózy (E468), povidon (E1201), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin (E1518), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (pouze 480mg tablety) (E172), karnaubský vosk (E903)

Jak přípravek PREVYMIS vypadá a co obsahuje toto balení

PREVYMIS 240 mg potahované tablety

Přípravek PREVYMIS 240 mg potahovaná tableta je žlutá, oválná tableta na jedné straně s vyraženým „591“ a na druhé s logem MSD. Tableta je 16,5 mm dlouhá a 8,5 mm široká.

240mg tablety jsou baleny v krabičce obsahující čtyři (4) polyamid/Al/PVC – Al blistry po 7 tabletách, celkem 28 tablet.

PREVYMIS 480 mg potahované tablety

Přípravek PREVYMIS 480 mg potahovaná tableta je růžová, oválná, bikonvexní tableta na jedné straně s vyraženým „595“ a na druhé s logem MSD. Tableta je 21,2 mm dlouhá a 10,3 mm široká.

480mg tablety jsou baleny v krabičce obsahující čtyři (4) 7četné polyamid/Al/PVC – Al blistry po 7 tabletách, celkem 28 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok letermovirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PREVYMIS podán
3. Jak se přípravek PREVYMIS podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá

Přípravek PREVYMIS je protivirový lék na lékařský předpis, který obsahuje léčivou látku letermovir.

Přípravek PREVYMIS je lék pro dospělé, kterým byla nedávno transplantována kostní dřeň. Tento lék pomáhá zabránit onemocnění způsobenému CMV („cytomegalovirem“).

CMV je virus, který má mnoho lidí, aniž by o tom věděli. Obvykle CMV jen přetrvává v těle a neškodí jim. Pokud se však Váš imunitní systém po transplantaci kostní dřenež oslabí, můžete být onemocněním vyvolaným CMV silně ohrožen(a).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PREVYMIS podán

Přípravek PREVYMIS Vám nemá být podán, jestliže:

- jste alergický(á) na letermovir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- užíváte některý z těchto léků:
 - pimoqid – používá se na Touretteův syndrom
 - námelové alkaloidy (jako je ergotamin a dihydroergotamin) – používají se na migrenózní bolesti hlavy.
- užíváte následující rostlinný přípravek:
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek PREVYMIS Vám nemá být podán. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než Vám bude přípravek PREVYMIS podán, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud používáte přípravek PREVYMIS s cyklosporinem, neužívejte následující léčivé přípravky:

- dabigatran – používá se proti krevním sraženinám
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin – na vysoký cholesterol

Upozornění a opatření

Pokud rovněž užíváte lék na vysoký cholesterol (viz seznam léků v části „Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS“ dále), musíte ihned informovat svého lékaře, pokud budete mít nevysvětlitelné bolesti svalů, zejména pokud vám nebude dobře nebo budete mít horečku. Poté bude možná potřeba změnit lék nebo dávku. Další informace naleznete v příbalové informaci pro další lék.

Ke sledování následujících léčivých přípravků mohou být potřebné další krevní testy:

- cyklosporin, takrolimus, sirolimus
- vorikonazol

Děti a dospívající

Přípravek PREVYMIS není určen dětem a dospívajícím mladším 18 let. To proto, že přípravek PREVYMIS nebyl u této věkové skupiny hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek PREVYMIS může ovlivnit způsob, jakým jiné léky fungují a jiné léky mohou ovlivnit fungování přípravku PREVYMIS. Váš lékař nebo lékárník Vám sdělí, zda je pro Vás bezpečné přípravek PREVYMIS užívat s jinými léky.

Existují jisté léky, které s přípravkem PREVYMIS **užívat nesmíte**. Viz seznam pod nadpisem „Nepoužívejte přípravek PREVYMIS, pokud užíváte některý z těchto léků”.

Informujte také svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Důvodem je, že lékař může změnit Vaše léky nebo změnit jejich dávku:

- alfentanil – na silné bolesti
- fentanyl – na silné bolesti
- chinidin – na abnormální srdeční rytmus
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus – používají se k zabránění odmítnutí transplantátu
- vorikonazol – na plísňové infekce
- statiny, jako je atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – na vysoký cholesterol
- glyburid, repaglinid – na vysoký krevní cukr
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – na epileptické záchvaty (křeče)
- dabigatran, warfarin – používají se k ředění krve nebo na krevní sraženiny
- midazolam – používá se jako sedativum
- amiodaron – používá se k nápravě nepravidelného srdečního rytmu
- perorální (podávané ústy) antikoncepční steroidy – k zabránění otěhotnění
- omeprazol, pantoprazol – na žaludeční vředy a jiné žaludeční problémy
- nafcillin – na bakteriální infekce
- rifabutin, rifampicin – na mykobakteriální infekce
- thioridazin – na psychiatrické poruchy
- bosentan – na vysoký krevní tlak v plicních cévách
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – na HIV
- modafinil – k léčbě nadměrní denní spavosti

O seznam léků, které se mohou navzájem ovlivňovat s přípravkem PREVYMIS, můžete požádat svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Přípravek PREVYMIS se v těhotenství nedoporučuje. To proto, že nebyl v těhotenství studován a není známo, zda přípravek PREVYMIS nemůže Vaše dítě v době těhotenství poškodit.

Kojení

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, informujte před tím, než Vám bude tento přípravek podán, svého lékaře. Kojení se při užívání přípravku PREVYMIS nedoporučuje. To proto, že není známo, zda se přípravek PREVYMIS nedostává do mateřského mléka a zda se tak nedostane k Vašemu dítěti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky uvedený dále). Někteří pacienti během léčby přípravkem PREVYMIS hlásili únavu (silný pocit únavy) nebo vertigo (pocit, že se točíte). Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, neříd'te dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík

Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík. Pokud jste na dietě s nízkým obsahem sodíku, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento léčivý přípravek podán.

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 240mg lahvičce. To odpovídá 1,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 480mg lahvičce. To odpovídá 2,30 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Přípravek PREVYMIS obsahuje cyklodextrin

Jedna 240mg dávka (12ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 1 800 mg cyklodextrinu.

Jedna 480mg dávka (24ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 3 600 mg cyklodextrinu.

Pokud máte onemocnění ledvin, poraďte se předtím, než Vám budete tento léčivý přípravek podán, se svým lékařem.

3. Jak se přípravek PREVYMIS podává

Doporučená dávka přípravku PREVYMIS je 480 mg jednou denně. Pokud rovněž užíváte cyklosporin, lékař Vám sníží dávku přípravku PREVYMIS na 240 mg jednou denně.

Přípravek PREVYMIS Vám bude podán jako infuze („kapačka“) do žíly a podání bude trvat asi hodinu.

Přípravek PREVYMIS Vám bude podáván jednou denně.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku PREVYMIS, než mělo

Pokud se domníváte, že Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku PREVYMIS, ihned se obraťte na svého lékaře.

Jestliže jste vynechal(a) podání přípravku PREVYMIS

Je velmi důležité, abyste dávky přípravku PREVYMIS nezmeškal(a) ani nevynechal(a).

- Pokud jste zmeškal(a) návštěvu lékaře, kde Vám měl být podán přípravek PREVYMIS, ihned se obraťte na svého lékaře ohledně nového termínu návštěvy.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- alergická reakce (hypersenzitivita) – známky mohou zahrnovat sipání, dýchací obtíže, vyrážku nebo kopřivku, svědění, otok.
- ztráta chuti k jídlu
- změny vnímání chutí
- bolesti hlavy
- pocit, že se točíte (vertigo - závrať)
- bolesti břicha
- abnormality v laboratorních testech jaterních funkcí
- svalové křeče
- vysoký kreatinin v krvi – prokáže se v krevních testech
- silný pocit únavy
- otok rukou nebo nohou

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a na dobu 48 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Jakákoli nepoužitá část infuzního roztoku má být zlikvidována.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PREVYMIS obsahuje

Léčivou látkou je letermovirus. Jedna injekční lahvička obsahuje letermovirus 240 mg nebo 480 mg. Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg.

Pomocnými látkami jsou: hydroxypropylbetadex (cyklodextrin), chlorid sodný, hydroxid sodný (E524), voda pro injekci.

Jak přípravek PREVYMIS vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek PREVYMIS 240 mg a 480 mg koncentrát pro infuzní roztok je čirá, bezbarvá tekutina a může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic. Koncentráty pro infuzní roztok o síle 240 mg a 480 mg jsou baleny v čirých skleněných injekčních lahvičkách. Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro podání přípravku PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok injekční lahvičky je určen pouze k jednorázovému použití. Nevyužitou část zlikvidujte.

Podání pomocí sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu

Přípravek PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic. Podání naředěného roztoku přípravku PREVYMIS vždy vyžaduje použití sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu, bez ohledu na to, jestli jsou tyto přípravku vlastní částice viditelné v injekční lahvičce nebo naředěném roztoku.

Příprava

PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok musí být před intravenózním (i.v.) podáním naředěn.

Pokyny pro přípravu a podání jsou pro každou dávku stejné.

- Před ředěním zkontrolujte obsah injekční lahvičky, s ohledem na změnu barvy nebo obsah pevných částic. Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý roztok a může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic.
- Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok kalný, zbarven nebo obsahuje částice jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic.
- Nepoužívejte přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok s i.v. vaky a infuzními sety obsahujícími polyuretan nebo diethylhexyl-ftalátový (DEHP) plastifikátor. Materiály neobsahující ftaláty neobsahují ani DEHP.
- Netřeste s injekční lahvičkou přípravku PREVYMIS.
- Jednu jednorázovou injekční lahvičku (buď 12 ml (240mg dávka), nebo 24 ml (480mg dávka)) přípravku PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok přidejte do 250ml předplněného i.v. vaku obsahujícího buď 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy a naředěný roztok promíchejte šetrným obracením. Netřeste s ním.
- Po naředění je roztok přípravku PREVYMIS čirý a barevné rozpětí se pohybuje od bezbarvé až po žlutou. Variace barvy v tomto rozmezí neovlivňují kvalitu výrobku. Naředěný roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován na přítomnost částic a změny barvy. Naředěný roztok zlikvidujte, pokud je kalný, zbarven nebo obsahuje částice jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic. Pokud je obsah injekční lahvičky přidán do 250ml intravenózního vaku, výsledná koncentrace letermoviru je 0,9 mg/ml (pro dávku 240 mg) a 1,8 mg/ml (pro dávku 480 mg).

Podávání

- Naředěný roztok musí být podán pomocí sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.
- Nepodávejte naředěný roztok přes jiný než sterilní PES in-line filtr s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.
- Přípravek se podává intravenózní infuzí. Nepodávejte jako intravenózní injekci (push) nebo bolus.
- Po naředění podávejte přípravek PREVYMIS intravenózní infuzí přes periferní nebo centrální žilní katetr po dobu přibližně 60 minut. Podejte celý obsah i.v. vaku.

Kompatibilní intravenózní roztoky a jiné léčivé přípravky

- Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy.
- Kompatibilní léčivé přípravky jsou uvedeny níže.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže.
- Přípravek PREVYMIS nemá být podán stejným intravenózním setem (nebo kanylou) společně s jinými léčivými přípravky a kombinacemi ředidel kromě těch, které jsou uvedeny níže.

Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky* připraveny v 0,9% chloridu sodném

- | | |
|---|-------------------|
| • sodná sůl ampicilinu | • flukonazol |
| • sodná sůl ampicilinu/sodná sůl sulbaktamu | • humánní inzulín |
| • imunoglobulin proti buňkám brzlíku koňského | • síran hořečnatý |
| • kaspofungin | • methotrexát |
| • daptomycin | • mikafungin |
| • fentanyl-citrát | |

*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky* připraveny v 5% glukóze

- | | |
|---|-------------------------------------|
| • amfotericin B (lipidový komplex) [†] | • natrium-hydrokortison-sukcinát |
| • anidulafungin | • pentahydrát morfin-sulfátu |
| • sodná sůl cefazolinu | • monohydrát norepinefrin-tartarátu |
| • ceftarolin | • sodná sůl pantoprazolu |
| • disodná sůl ceftriaxonu | • chlorid draselný |
| • doripenem | • hydrogenfosforečnan draselný |
| • famotidin | • takrolimus |
| • kyselina listová | • telavancin |
| • sodná sůl gancikloviru | • tigecyklin |

*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

[†]Amfotericin B (lipidový komplex) je kompatibilní s přípravkem PREVYMIS. Avšak amfotericin B (lipozomální) je nekompatibilní (viz bod 6.2).

Kompatibilní intravenózní vaky a infuzní sady

Přípravek PREVYMIS je kompatibilní s následujícími intravenózními vaky a materiály pro infuzní sady. Všechny intravenózní vaky nebo materiály s infuzní sadou, které nejsou uvedeny níže, nemají být používány.

Materiály intravenózního vaku

Polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetát (EVA) a polyolefin (polypropylen a polyethylen)

Materiály pro infúzní sady

PVC, polyethylen (PE), polybutadien (PBD), silikonový kaučuk (SR), styren-butadienový kopolymer (SBC), kopolymer styren-butadien-styren (SBS), polystyren (PS).

Plastifikátory

Tris (2-ethylhexyl) trimelitát (TOTM), butylbenzylftalát (BBP)

Katetry

Radiokontrastní polyuretan

Nekompatibilní léčivé přípravky

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je fyzikálně nekompatibilní s amiodaron-hydrochloridem, amfotericinem B (liposomální), aztreonamem, monohdrátem cefepim-dihydrochloridu, ciprofloxacinem, cyklosporinem, diltiazem-hydrochloridem, filgrastimem, gentamicin-sulfátem, levofloxacinem, linezolidem, lorazepamem, midazolamem HCl, hydrochloridem mofetil-mykofenolátu, ondansetronem, palonosetronem.

Nekompatibilní vaky i.v. a infúzní sady

Přípravek PREVYMIS je nekompatibilní s diethylhexyl-ftalátovými plastifikátory (DEHP) a s i.v. setem obsahujícím polyurethan.

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.